

ISSN 0042-4609 (Print)
ISSN 2313-6294 (Online)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 99, 2023, № 4
Vol. 99, 2023, No. 4

www.vestnikdv.ru/jour





ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2023 год

Утвержден решением 23-й Конференции РОДVK 20 сентября 2022 года.
Протокол Конференции РОДVK № 23 от 20.09.2022 г.



ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА
РОССИИ



17 февраля / г. Тула

Конференция дерматовенерологов и косметологов Тульской области.

Организуется Тульским региональным отделением РОДVK



10 марта / г. Самара

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.

Организуется Самарским региональным отделением РОДVK



7 апреля / г. Владикавказ

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.

Организуется Северо-Осетинским региональным отделением РОДVK



21 апреля / г. Воронеж

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.

Организуется Воронежским региональным отделением РОДVK



12 мая / г. Москва

XXXX Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения» с международным участием.

Организуется Московским региональным отделением РОДVK



25–26 мая / г. Саратов

X Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».

Организуется Саратовским региональным отделением РОДVK



15–16 июня / г. Волгоград

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа.

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДVK



8 сентября / г. Пенза

Конференция дерматовенерологов и косметологов Пензенской области.

Организуется Пензенским региональным отделением РОДVK



19–22 сентября / г. Москва

XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



29 сентября / г. Севастополь

IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.

Организуется региональными отделениями РОДVK г. Севастополь и Республики Крым



12–13 октября / г. Новосибирск

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДVK



26–28 октября / г. Санкт-Петербург

XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДVK



23–24 ноября / г. Казань

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организуется региональным отделением РОДVK Республики Татарстан

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 99, № 4, 2023

УЧРЕДИТЕЛИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Тел.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

Волкова А. Р.
Тел.: +7 (499) 785-20-21
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Акционерное общество
«Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»
Адрес: 125167, Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

АО «Почта России». Подписной индекс — ПС618
ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Канада)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Италия)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),
в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 99, No. 4, 2023

FOUNDERS



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor)

Certificate of Mass Media Registration ПИ No. ФС77-60448 dated
December 30, 2014

Editorial Address

3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Volkova A. R.
Tel.: +7 (499) 785-20-21
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Free price

Publisher Office of the Journal
Financial Publishing House "Business Express"
Address: 6a 4th street 8 March, 125167 Moscow, Russia
Tel.: +7 (495) 787-52-2

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"
Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

Subscription

Catalog of the "Press of Russia". Subscription index — ПС618
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Deputy Editor-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Canada)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru.

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science, Scopus.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.
Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

КРАСНОСЕЛЬСКИХ Т.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., РАХМАТУЛИНА М.Р., НОВОСЕЛОВА Е.Ю., МЕЛЕХИНА Л.Е.
Заболеемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КУБАНОВ А.А., ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э.
Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

ПРОЖЕРИН С.В., ПОДЫМОВА А.С.
Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БОГДАНОВА Е.В.
Оценка вероятности и классификация риска наличия псориазического артрита у российских пациентов с псориазом (по данным регистра)

ХИСМАТУЛИНА И.М., ФАЙЗУЛЛИНА Е.В.
Ретроспективный анализ результатов системной терапии папуло-пустулезных акне средне-тяжелой и тяжелой степени

РАХМАТУЛИНА М.Р., НОВОСЕЛОВА Е.Ю., КАРАМОВА А.Э.
Современное состояние оснащенности медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

РАХМАТУЛИНА М.Р.
Современные представления об этиопатогенезе и подходах к терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ОКЛАДНИКОВА Е.В., МЕРК В.М., КРИВОЛАПОВ Ю.А., ХОРЖЕВСКИЙ В.А., РУКША Т.Г.
Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль (IDCT)

ЗАСЛАВСКИЙ Д.В., СКРЕК С.В., МОРА Г., ЮНОВИДОВА А.А., ЗЕЛЯНИНА М.И., МАШУКА Д.М., СОБОЛЕВ А.В.
Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом

HEALTH ORGANIZATION

18 ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022

41 TATIANA V. KRASNOSELSKIKH, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MARGARITA R. RAKHMATULINA, ELENA YU. NOVOSELOVA, LIDIYA E. MELEKHINA
Syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to control of the epidemiological situation in the future

REVIEW

60 ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA
Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations

84 SERGEY V. PROZHERIN, ANZHELIKA S. PODYMOVA
Anogenital herpesvirus infection: focus on HIV-positive patients

ORIGINAL STUDIES

96 ELENA V. BOGDANOVA
Predictive model and classification for psoriatic arthritis risk assessment for Russian patients with psoriasis (on registry data)

103 IRINA M. KHISMATULINA, ELENA V. FAIZULLINA
Retrospective analysis of the results of systemic therapy of moderate to severe papulo-pustular acne

112 MARGARITA R. RAKHMATULINA, ELENA YU. NOVOSELOVA, ARFENYA E. KARAMOVA
Current state of equipment for phototherapy in institutions of dermatovenereologic profile

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

124 MARGARITA R. RAKHMATULINA
Modern concepts of etiopathogenesis and approaches to the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

CLINICAL CASE REPORTS

136 EVGENIA V. OKLADNIKOVA, VLADIMIR M. MERK, YURI A. KRIVOLAPOV, VLADIMIR A. KHORZHEVSKII, TATIANA G. RUKSHA
Indeterminate dendritic cell tumor (IDCT)

143 DENIS V. ZASLAVSKY, SERGEY V. SKREK, GABRIELLA MORA, ANASTASIYA A. YUNOVIDOVA, MARIA I. ZELYANINA, DANA M. MASHUKA, ALEKSEY V. SOBOLEV
Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab

<https://doi.org/10.25208/vdv12385>

Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

В статье описаны изменения ресурсов и результатов деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2016–2022 гг. Проанализирована динамика основных показателей состояния службы, проведено сравнение показателей, достигнутых в 2022 г., с показателями до пандемии новой коронавирусной инфекции. Представлены показатели обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами, круглосуточными и дневными дерматовенерологическими койками. Проведен анализ динамики объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной населению Российской Федерации в амбулаторных, стационарных условиях и в условиях дневных стационаров. Описана динамика показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, отражен вклад в заболеваемость сифилисом иностранных граждан. Проанализирована динамика показателей распространенности и заболеваемости населения болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу, а также атопическим дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, другими дерматитами, локализованной склеродермией и дискоидной красной волчанкой.

Ключевые слова: дерматовенерология; ресурсы; работа койки; распространенность; заболеваемость; инфекции, передаваемые половым путем; болезни кожи и подкожной клетчатки; псориаз

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):18–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv12385>



R

esources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

State Research Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The paper describes changes in resources and performance of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2016–2022. The dynamics of the main rates of the service was analyzed, and the rates achieved in 2022 were compared with those before the pandemic of a new coronavirus infection. The rates of the provision of the population of the Russian Federation with dermatovenereologists, 24-hour and daytime dermatovenereological beds are presented. The analysis of the volumes of dermatovenereologic medical care dynamics provided in outpatient, inpatient and day hospital conditions was carried out. The dynamics of incidence of sexually transmitted infections is described, contribution of syphilis cases among foreign citizens to syphilis rates is presented. The changes in prevalence and incidence rates of diseases of the skin and subcutaneous tissue, as well as atopic dermatitis, psoriasis, contact dermatitis, other dermatitis, localized scleroderma, and discoid lupus erythematosus are analyzed.

Keywords: dermatovenereology; resources; bed rates; prevalence; incidence; sexually transmitted infections; skin disorders; psoriasis

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Kubanov AA, Bogdanova EV. Resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):18–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv12385>



■ Медицинские организации и подразделения, оказывающие медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

В 2022 г. в Российской Федерации специализированные медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», включали 114 кожно-венерологических диспансеров и 8 центров специализированной медицинской помощи. Число дерматовенерологических отделений на конец 2022 г. составило 104, число дерматовенерологических кабинетов — 3003. За период 2016–2022 гг. число кожно-венерологических диспансеров в Российской Федерации было сокращено на 20 (134 в 2016 г.), число дерматовенерологических отделений — на 11 (115 в 2016 г.), число дерматовенерологических кабинетов — на 237 (3240 в 2016 г.) [1, 2].

■ Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами. Укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами в 2016–2022 гг.

Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами в 2016–2022 гг. уменьшилась на 12%, с 0,58 до 0,51 на 10 тыс. населения. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов, являющихся основными работниками на занятых должностях, в медицинских организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения за рассматриваемый период сократилось на 1060 (на 12,5%) и составило в 2022 г. 7454 (рис. 1) [1, 2]. Основная часть врачей-дерматовенерологов (87%) занята в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

Показатель укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами снизился с 87% в 2016 г. до 84% в 2022 г. Укомплектованность врачами-дерматовенерологами подразделений, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за рассматриваемый период уменьшилась с 90 до 82%. Укомплектованность врачами-дерматовенерологами подразделений, ока-

зывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, уменьшилась с 87 до 84% соответственно. Коэффициент совместительства врачей-дерматовенерологов в 2022 г. был равен 1,15 — ниже, чем в 2016 г. (1,18).

■ Результаты работы врачей-дерматовенерологов в амбулаторных условиях в 2016–2022 гг.

На протяжении 2016–2019 гг. число посещений врачей-дерматовенерологов уменьшалось на 2–5% ежегодно. В 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и мероприятий, направленных на борьбу с ней, было зарегистрировано снижение числа посещений почти на четверть (на 23%). При этом число профилактических посещений врачей-дерматовенерологов сократилось на 25%, число посещений по поводу заболеваний — на 21%.

В 2021 г. число посещений врачей-дерматовенерологов увеличилось на 11,5%, в большей степени за счет профилактических посещений (+ 2 303 628 посещений, на 17%), в меньшей — за счет посещений по поводу заболеваний (+1 369 135 посещений, на 7%). В 2022 г. восстановление объемов медицинской помощи, оказываемой врачами-дерматовенерологами в амбулаторных условиях, существенно замедлилось: темп прироста числа посещений в 2022 г. по отношению к 2021 г. составил только 2% (3% для профилактических посещений и 2% для посещений по поводу заболеваний). В результате в 2022 г. объемы медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной в амбулаторных условиях, не достигли объемов, оказываемых до пандемии: число посещений врачей-дерматовенерологов в 2022 г. почти на 5 миллионов (на 12%) меньше, чем в 2019 г. (рис. 2).

По итогам 2022 г. к врачам-дерматовенерологам было сделано 36 249 323 посещения. Более половины посещений (20 207 790 посещений, 56%) было сделано по поводу заболеваний, в том числе взрослыми — 15 648 602, детьми — 4 559 188. Число профилактических посещений составило 16 041 533, в том числе взрослыми — 11 399 309, детьми — 4 642 224.

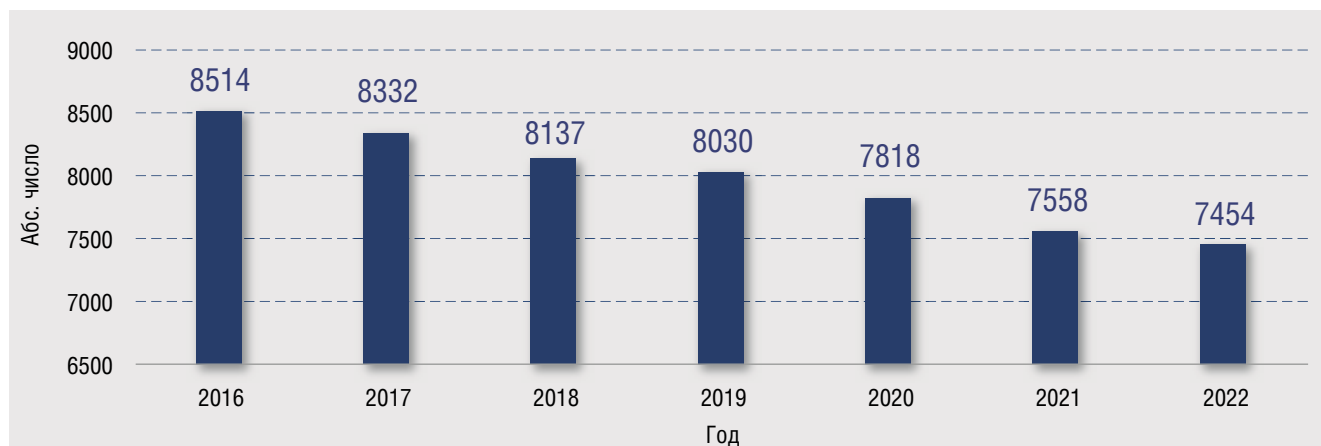
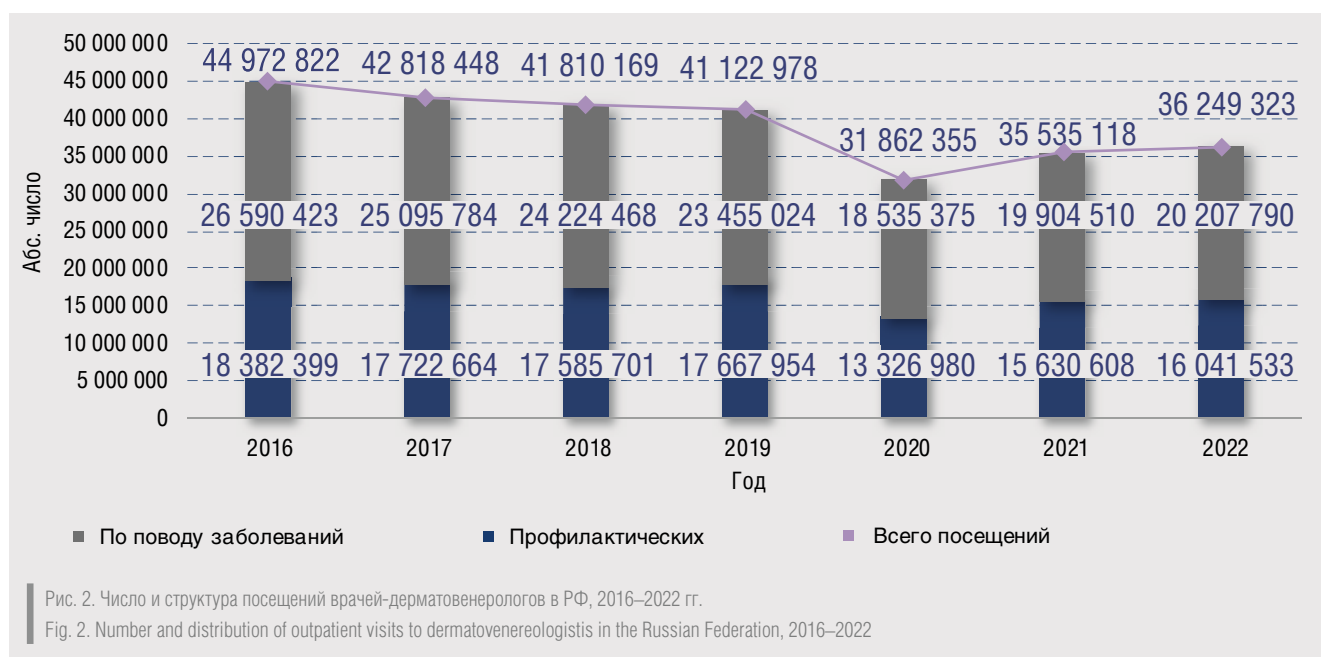


Рис. 1. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов (основных работников на занятых должностях) в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 1. Number of dermatovenereologists in the Russian Federation, 2016–2022



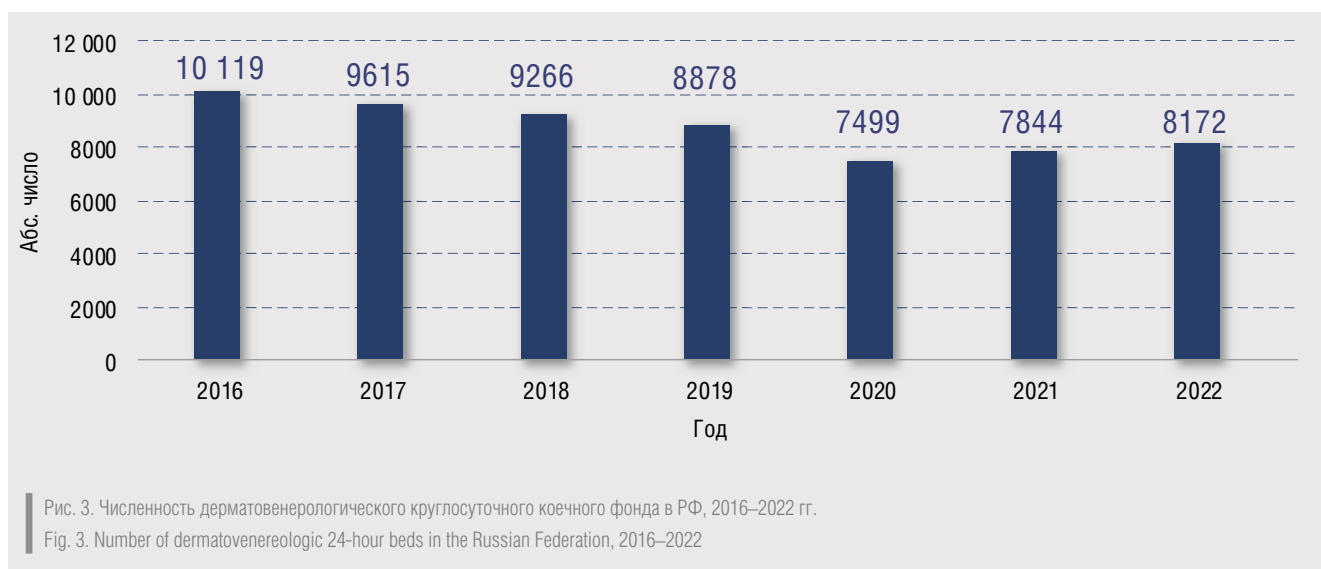
Ресурсы и результаты деятельности дерматовенерологических круглосуточных стационаров в 2016–2022 гг.

За период 2016–2022 гг. численность дерматовенерологического круглосуточного коечного фонда в Российской Федерации была сокращена на 19%, с 10 119 до 8172 коек (рис. 3). На конец 2022 г. из 8172 дерматовенерологических коек число дерматологических коек для взрослых составило 5303, для детей — 1066, число венерологических коек для взрослых — 1748, для детей — 55.

Обеспеченность населения Российской Федерации круглосуточными дерматовенерологическими койками ежегодно снижалась и в 2019 г. достигла 0,60 на 10 тыс. населения [1, 2]. В 2020 г. на фоне мероприятий по перепрофилированию коечного фонда для оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19 обеспеченность населения Рос-

сийской Федерации дерматовенерологическими круглосуточными койками составляла 0,51 на 10 тыс. населения [3]. В 2022 г. после обратного перепрофилирования коечного фонда обеспеченность населения дерматовенерологическими круглосуточными койками была восстановлена до уровня 0,56 на 10 тыс. населения (рис. 4).

На протяжении 2016–2019 гг. работа круглосуточной дерматовенерологической койки оставалась на одном уровне, составляя около 312 дней (рис. 5). Стабильным был оборот койки — 22 пациента в год. Число пролеченных на круглосуточных дерматовенерологических койках больных в период с 2016 по 2019 г. уменьшилось на 11%, с 208 591 до 186 115, что соотносится с сокращением численности коечного фонда за тот же период на 12%. Средняя длительность пребывания больного на койке сократилась незначительно, с 14,5 до 14,3 дня (рис. 6–8) [1–6].



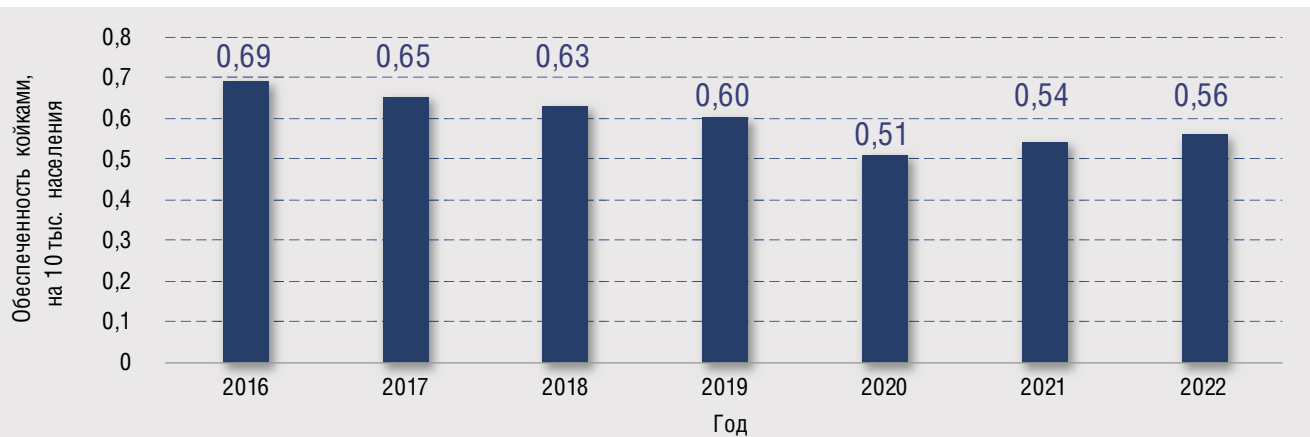


Рис. 4. Обеспеченность населения РФ дерматовенерологическими круглосуточными койками, 2016–2022 гг.

Fig. 4. Number of dermatovenereologic 24-hour beds per 10.000 population in the Russian Federation, 2016–2022

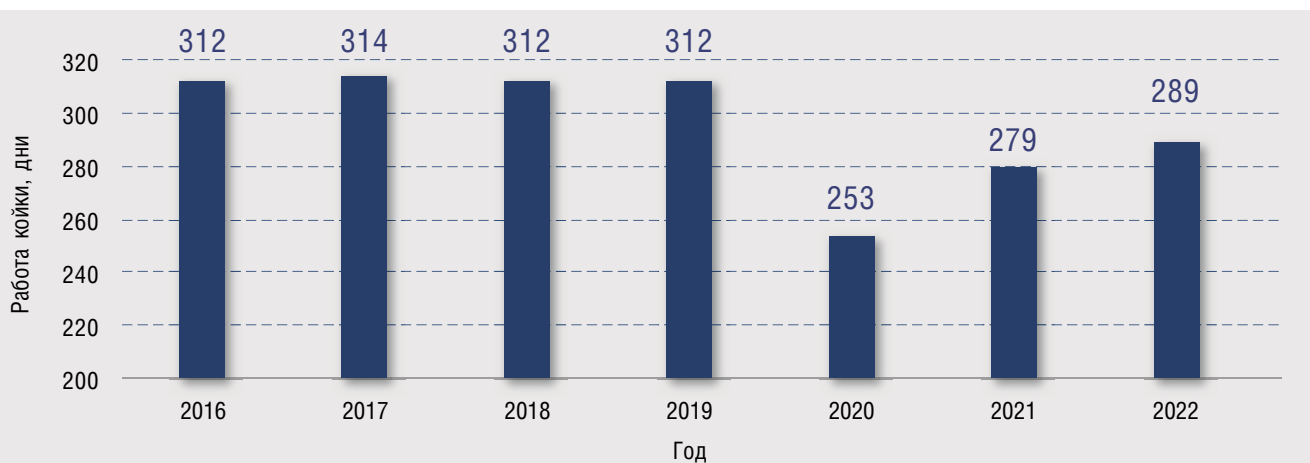


Рис. 5. Работа дерматовенерологической койки круглосуточных стационаров в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 5. Dermatovenereologic 24-hour bed occupancy in the Russian Federation, 2016–2022

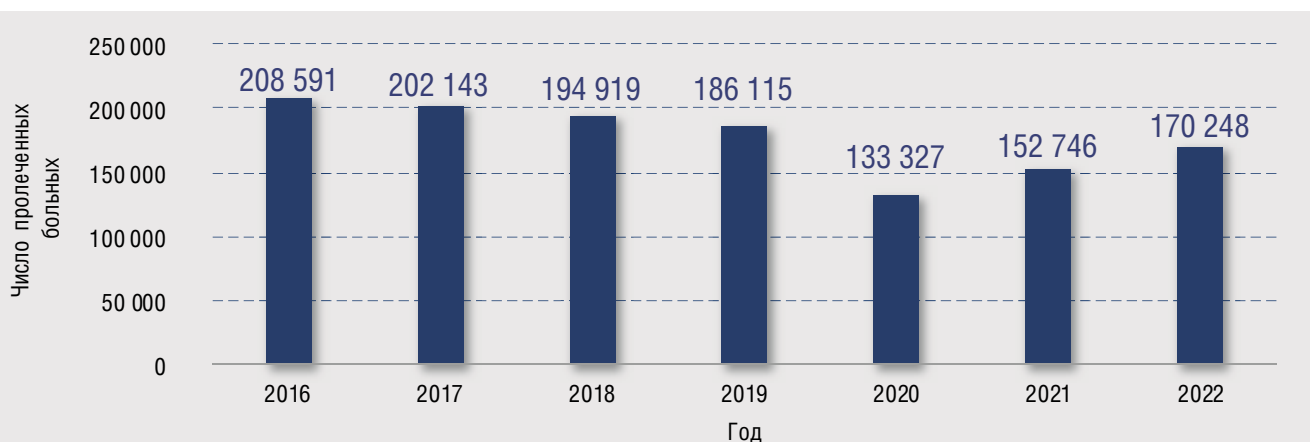


Рис. 6. Число пролеченных в дерматовенерологических круглосуточных стационарах больных в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 6. Number of patients treated in dermatovenereologic 24-hour beds in the Russian Federation, 2016–2022

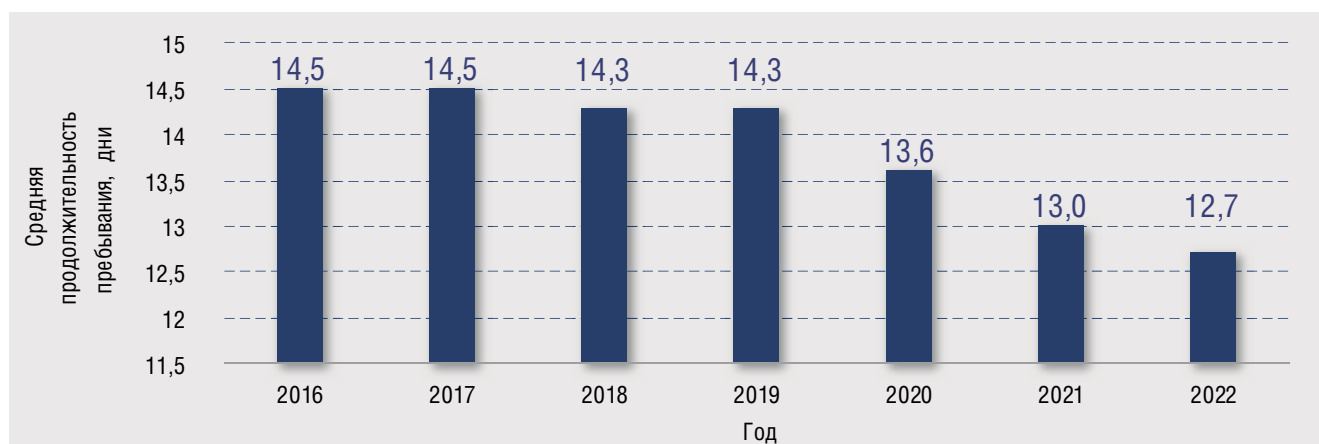


Рис. 7. Средняя продолжительность пребывания больного на дерматовенерологической круглосуточной койке в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 7. Average length of stay in dermatovenereologic 24-hour bed in the Russian Federation, 2016–2022



Рис. 8. Оборот дерматовенерологической круглосуточной койки в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 8. Dermatovenereologic 24-hour bed rotation in the Russian Federation, 2016–2022

В 2020 г. на фоне мероприятий, направленных на борьбу с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, включавших помимо перепрофилирования дерматовенерологического коечного фонда ограничение плановых госпитализаций, число пролеченных на круглосуточных дерматовенерологических койках больных уменьшилось на 28%, оборот койки снизился до 19 пациентов в год, средняя длительность пребывания больного на койке сократилась до 13,6 дня. Работа койки по итогам года составляла 253 дня [2] (рис. 5–8).

По итогам 2021 г. число пациентов, получивших специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь на круглосуточных дерматовенерологических койках, увеличилось на 15%, а оборот койки ускорился до 21 пациента в год. В 2022 г. число пролеченных больных увеличилось еще на 11%, до 170 248, однако оно на 8,5% меньше числа больных, пролеченных в 2019 г., что также соотносится с численностью коечного фонда, на 8% меньшей в 2022 г. по сравнению с 2019 г. Оборот кой-

ки в 2022 г. увеличился до 23 пациентов в год, превысив таковой до пандемии (22 пациента в год). Вместе с тем продолжилось сокращение средней длительности пребывания больного на круглосуточной дерматовенерологической койке, которая составила 13,0 дня в 2021 г. и 12,7 дня в 2022 г. В результате, несмотря на рост объемов медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, работа круглосуточной дерматовенерологической койки в 2022 г. составила 289 дней, а ее прирост по отношению к показателю 2021 г. — только 4% (рис. 5) [2].

Таким образом, недостаточный уровень показателя работы дерматовенерологической койки круглосуточных стационаров обусловлен не только меньшими, чем до пандемии, объемами оказанной медицинской помощи, но и продолжившимся сокращением средней длительности пребывания больного на койке. По итогам 2022 г. работа койки круглосуточных стационаров (289 дней) остается значительно ниже таковой до пандемии (312 дней).

Ресурсы и деятельность дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2016–2022 гг.

В 2022 г. в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, было развернуто 3439 коек, в том числе дерматологических для взрослых — 2691, для детей — 335, венерологических для взрослых — 412, для детей — 1. После сокращения числа коек в 2020 г. до 3165 численность коечного фонда дневных стационаров в 2022 г. была восстановлена до уровня 2016–2018 гг. (рис. 9).

Соответствующий показатель обеспеченности населения РФ дерматовенерологическими койками дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2022 г. вернулся к уровню 0,23 на 10 тыс. населения (рис. 10).

В 2016–2019 гг. регистрировали последовательный рост числа пролеченных больных на дерматовенерологических койках дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, с 76 835 до 81 739. В 2020 г. число пролеченных больных уменьшилось на 27%, до 59 571 [1, 4–6]. Тем не менее в 2021 и 2022 гг. был зарегистрирован прирост числа пролеченных больных на 23 и 13% соответственно. В 2022 г. число пациентов, получивших медицинскую помощь в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, составило 83 102 (рис. 11).

Продолжительность пребывания больного на койке, составлявшая в 2016–2019 гг. 13 дней, в 2020 г. уменьшилась до 12 дней и осталась таковой в 2021–2022 гг. (рис. 12). Оборот койки после снижения на фоне пандемии до 18 пациентов в год восстановился до 23 пациентов в 2022 г. (рис. 13). Работа койки в период 2016–2019 гг.



Рис. 9. Число коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и в амбулаторных условиях, в РФ, 2016–2022 гг.
Fig. 9. Number of dermatovenereologic inpatient and outpatient day hospital beds in the Russian Federation, 2016–2022



Рис. 10. Обеспеченность населения РФ койками дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и в амбулаторных условиях, 2016–2022 гг.
Fig. 10. Number of dermatovenereologic inpatient and outpatient day hospital beds per 10.000 population in the Russian Federation, 2016–2022



была недостаточной и составляла 285–289 дней (рис. 14). Несмотря на восстановление объемов оказанной медицинской помощи и даже превышение таковых до пандемии, работа койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2022 г. не достигла уровня 2016–2019 гг., составив 278 дней (см. рис. 14). Интенсификация работы койки на 19% по итогам 2021 г. в 2022 г. замедлилась до 5% (см. рис. 14).

Таким образом, несмотря на то, что в 2022 г. число пролеченных больных превысило таковое до пандемии, восстановлены численность коек и их оборот, работа дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, не только остается недостаточной (278 дней), но и не достигает уровня до пандемии. Помимо несоответствия численности коечного фонда и объемов оказываемой медицинской помощи в данном случае можно также отметить влияние на показатель уменьшения средней продолжительности пребывания больного на койке при отсутствии компенсации «недополученных» койко-дней за счет дополнительного увеличения числа пролеченных больных.

Ресурсы и деятельность дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2016–2022 гг.

Число коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, с 2017 по 2019 г. было сокращено на 13%, с 3331 до 2885. В 2020 г. численность дерматовенерологического коечного фонда дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в отличие от численности коечного фонда круглосуточных стационаров и дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, существенных изменений не претерпела и составила 2828 (см. рис. 9). На конец 2022 г. в дер-

матовенерологических дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, было развернуто 2913 коек, в том числе дерматовенерологических для взрослых — 2449, для детей — 127, венерологических для взрослых — 333, для детей — 4.

В 2016–2018 гг. на койках дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, получали лечение более 90 000 пациентов ежегодно, в 2019 г. число пролеченных больных снизилось до 87 202. В 2020 г. число пациентов, получивших медицинскую помощь, сократилось на 17%, до 72 418 пациентов. По итогам 2022 г. это число составило 87 791, вернувшись к уровню 2019 г. (см. рис. 11).

В отличие от круглосуточных стационаров и дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, средняя продолжительность пребывания больного на койке дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, на протяжении всего периода 2016–2022 гг. существенно не менялась, составляя около 11 дней (см. рис. 12). Оборот койки после снижения до 23 пациентов в 2020 г. был восстановлен до 26 пациентов в год уже в 2021 г. (см. рис. 13).

Показатель работы койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2016–2019 гг. был выше показателя дневных стационаров, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, и составлял 300 дней. В 2019 г. на фоне увеличения численности коечного фонда и снижения числа пролеченных больных работа койки снизилась до 269 дней. После снижения показателя до 250 дней в 2020 г. темп его прироста в 2021 г. составил 12%, работа койки достигла 280 дней. Однако в 2022 г. можно также констатировать замедление темпа прироста работы койки, который был равен только 1%, а показатель работы койки — 283 дням (см. рис. 14). Таким образом, работа дерматовенерологической койки дневных стационаров



Рис. 14. Работа койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и в амбулаторных условиях, в РФ, 2016–2022 гг.
Fig. 14. Dermatovenereologic inpatient and outpatient day hospital bed occupancy in the Russian Federation, 2016–2022

медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, по итогам 2022 г. также является недостаточной.

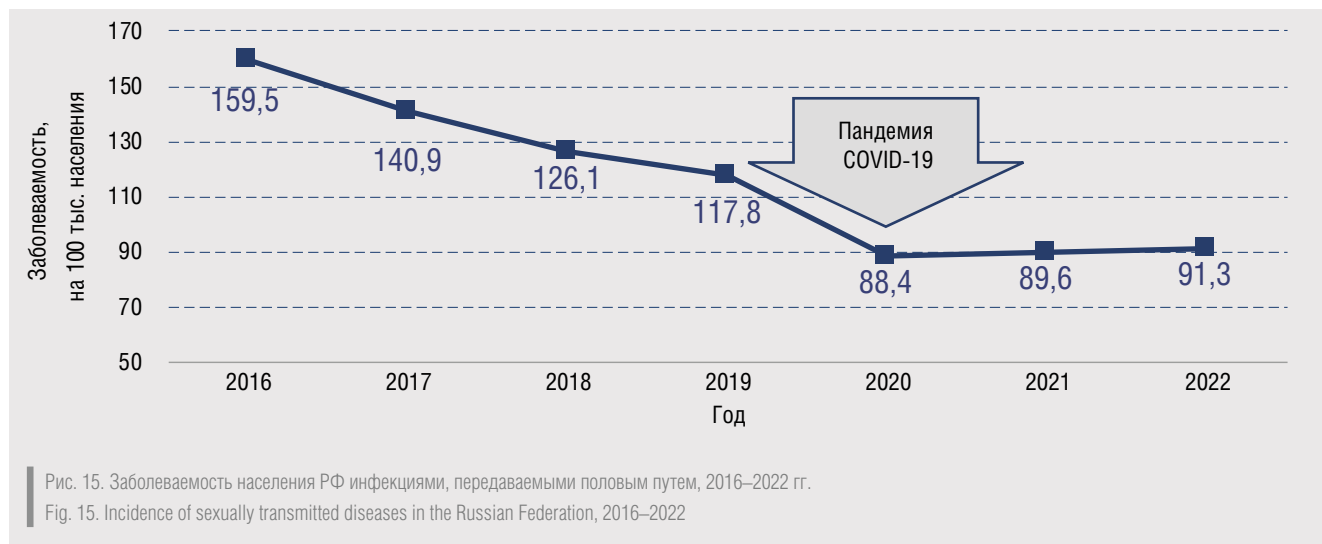
Заболееваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

В 2022 г. в Российской Федерации всего зарегистрировано 134 178 случаев инфекций, передаваемых половым путем, с вновь установленным диагнозом. Показатель заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, находится на уровне 91,3 на 100 тыс. населения. Динамика показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в 2016–2022 гг. представлена на рис. 15.

Заболееваемость сифилисом в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

На протяжении более 20 лет в Российской Федерации ежегодно регистрировали снижение заболеваемости сифилисом, темп снижения в среднем за период 1998–2019 гг. составлял 12% (разброс — от 3 до 21%) [7, 8]. По итогам 2020 г. снижение показателя заболеваемости сифилисом составило 30%, а в 2021 и 2022 гг. зарегистрирован рост заболеваемости на 38 и 30% соответственно. В 2022 г. показатель заболеваемости сифилисом в РФ находится на уровне 18,9 на 100 тыс. населения (рис. 16).

В 2021 и 2022 гг. в РФ зарегистрирован рост заболеваемости ранним сифилисом, поздним сифилисом и другими и неуточненными формами сифилиса. Темпы



прироста заболеваемости ранним сифилисом в 2021 и 2022 гг. составили 15 и 18%, поздним сифилисом — 77 и 51%, другими и неуточненными формами — 41 и 19% соответственно. Важно отметить, что впервые за многолетний период в РФ в 2022 г. зарегистрированная заболеваемость поздним сифилисом (8,0 на 100 тыс. населения) превысила заболеваемость ранним сифилисом (7,2 на 100 тыс. населения). Зарегистрированные показатели заболеваемости как поздним сифилисом, так и другими и неуточненными формами сифилиса в РФ в 2022 г. являются максимальными за исследуемый промежуток времени (см. рис. 16). В структуре заболеваемости

приобретенными формами сифилиса до 2018 г. включительно преобладали случаи раннего сифилиса, на которые приходилось более 50%. В 2022 г. доля случаев раннего сифилиса составляет менее 40% (рис. 17).

В 2022 г. в РФ зарегистрирован резкий прирост — на 65% — числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан: с 7710 в 2021 г. до 12 748 в 2022 г. Доля случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, от общего числа зарегистрированных случаев сифилиса в РФ в 2022 г. является максимальной зарегистрированной за период 2011–2022 гг., составляя 46% (рис. 18) [1].



Рис. 17. Структура числа зарегистрированных случаев приобретенного сифилиса в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 17. Number of acquired syphilis cases reported in the Russian Federation, 2016–2022



Рис. 18. Число случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом, зарегистрированных среди граждан РФ и иностранных граждан в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 18. Number of newly diagnosed syphilis cases reported among citizens of the Russian Federation and foreign citizens, 2016–2022

На протяжении рассматриваемого периода большую часть случаев сифилиса среди иностранных граждан выявляли в Центральном федеральном округе. В 2016–2020 гг. на Центральный федеральный округ приходилось около 60% всех случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан [1]. Однако в 2021 г. доля составила 70%, в 2022 г. — 80% (10 175 из 12 748). При этом в г. Москве число случаев сифилиса, зарегистрированных среди иностранных граждан, в 2022 г. составило 8599 (67%). Таким образом, можно отметить усиление неравномерности распределения выявляемых среди иностранных граждан случаев сифилиса по федеральным округам и субъектам РФ: основная часть выявленных случаев сифилиса среди иностранных граждан приходится на Центральный федеральный округ и г. Москву.

Как было показано авторами ранее [9], резкий рост числа выявляемых среди иностранных граждан случаев сифилиса в РФ был зарегистрирован впервые в 2015 г. и произошел вследствие увеличения числа прибывших в РФ из зарубежных стран, в первую очередь из стран СНГ, а также в результате введения в действие приказа Минздрава России от 29.06.2015 № 384н, утвердившего порядок подтверждения наличия или отсутствия инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче либо аннулирования разрешения на временное проживание иностранных граждан и лиц без гражданства, или вида на жительство, или патента, или разрешения на работу в РФ. Предусмотренное данным порядком выполнение трех лабораторных исследований крови на сифилис (ИФА IgG, РПГА и РМП) повлекло за собой существенное повышение выявления при медицинском освидетельствовании иностранных граждан, в первую очередь поздних и других и неуточненных форм сифилиса. В этой же работе было продемонстрировано, что динамика роста общего числа случаев как позднего сифилиса, так и других

и неуточненных форм сифилиса преимущественно определяется увеличением числа случаев, выявляемых среди иностранных граждан [9].

Определяющей данную динамику вклад иностранных граждан сохраняется и даже более выражен на протяжении 2020–2022 гг. Как видно на рис. 19, общее число случаев позднего сифилиса в РФ коррелирует с числом случаев, выявленных среди иностранных граждан при медицинских осмотрах и медицинском освидетельствовании, увеличение которого и определяет рост числа случаев позднего сифилиса в целом. Аналогичная динамика прослеживается и для числа случаев других и неуточненных форм сифилиса (рис. 20). Таким образом, рост числа случаев позднего сифилиса и других и неуточненных форм сифилиса в 2020–2022 гг. обусловлен преимущественно ростом числа случаев, выявленных среди иностранных граждан.

Напротив, динамика числа регистрируемых случаев раннего сифилиса преимущественно определяется динамикой числа случаев, регистрируемых среди граждан РФ, в меньшей степени — динамикой числа случаев среди иностранных граждан (рис. 21).

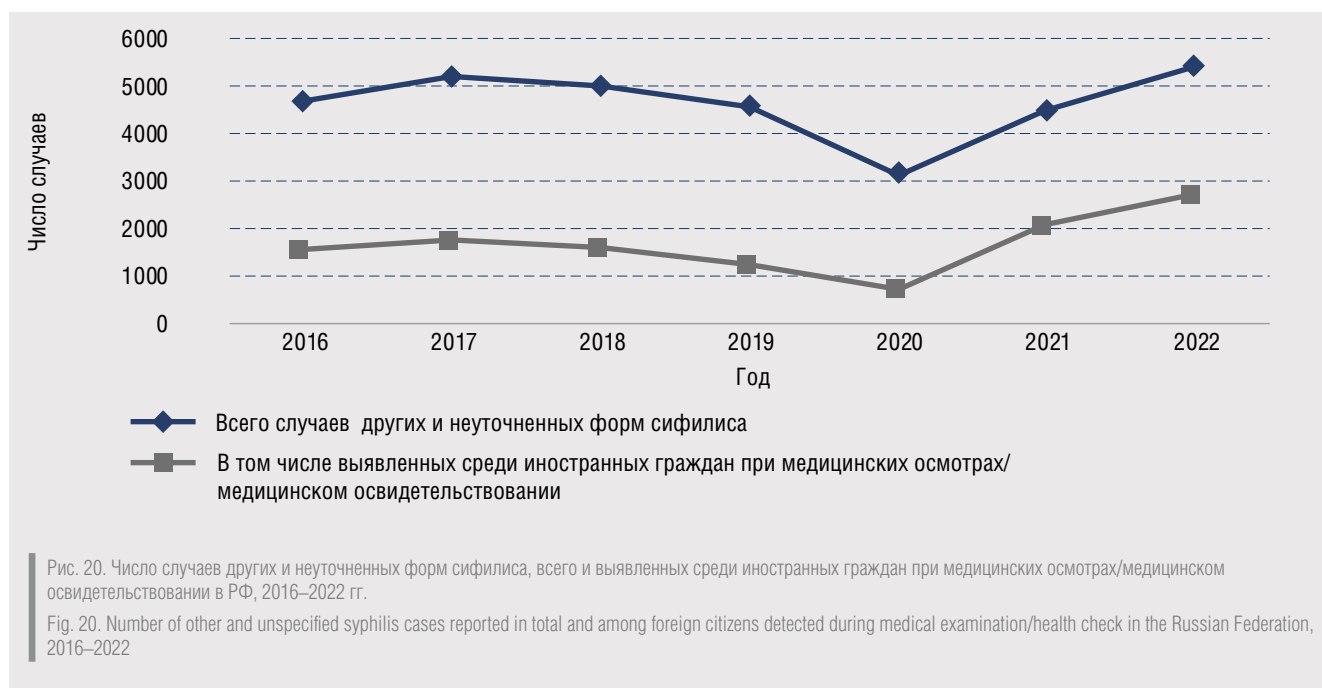
Число случаев сифилиса среди детей в возрасте 0–14 лет ежегодно снижалось на протяжении рассматриваемого периода и в 2022 г. составляет 40. Среди детей в возрасте 15–17 лет снижение числа случаев сифилиса наблюдали в 2016–2020 гг., а в 2021 и 2022 гг. регистрируют прирост числа случаев сифилиса в этой возрастной группе на 22 и 27% соответственно. В 2022 г. в РФ среди детей в возрасте 15–17 лет зарегистрировано 150 случаев сифилиса, что превышает таковое в 2018 и 2019 гг. (рис. 22).

После последовательного снижения числа случаев врожденного сифилиса в РФ с 47 до 15 в 2016–2020 гг. в 2021 г. было зарегистрировано 24 случая врожденного сифилиса, однако в 2022 г. число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса уменьшилось до 16 (рис. 23).



Рис. 19. Число случаев позднего сифилиса, всего и выявленных среди иностранных граждан при медицинских осмотрах/медицинском освидетельствовании в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 19. Number of late syphilis cases reported in total and among foreign citizens detected during medical examination/health check in the Russian Federation, 2016–2022

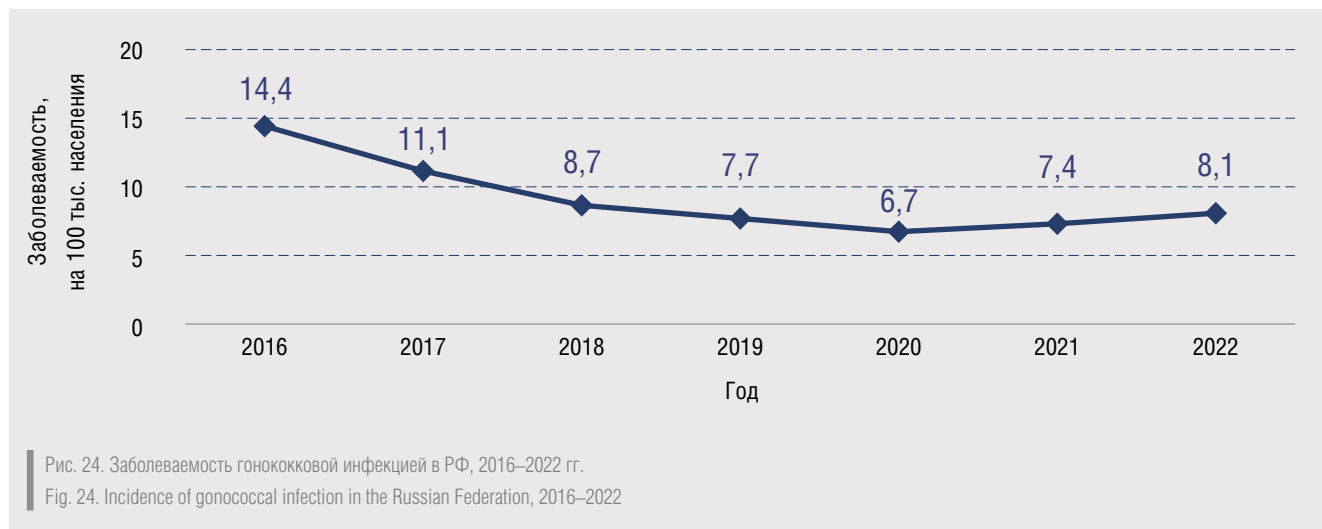
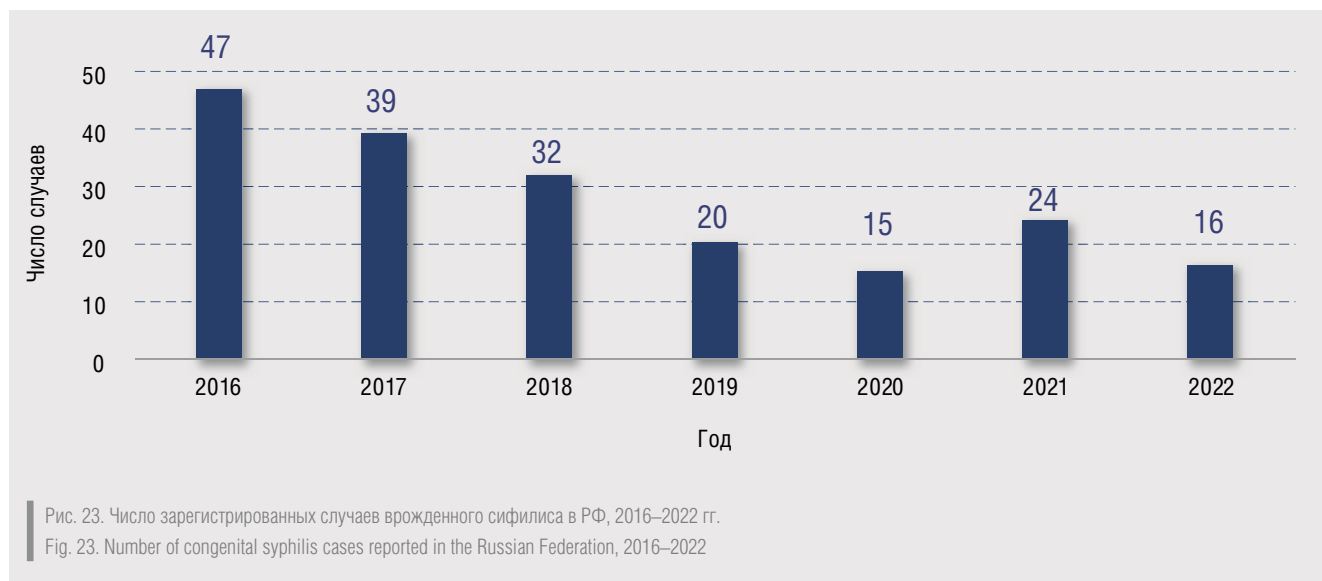
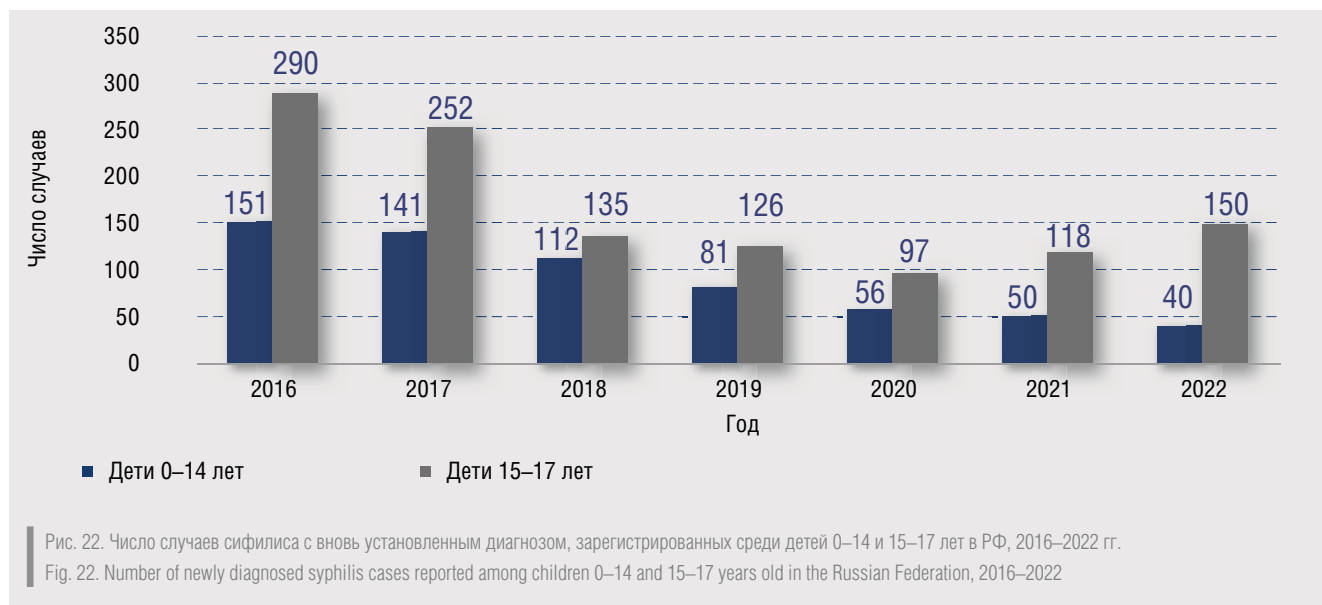


Заболееваемость урогенитальными инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2016–2022 гг.

Показатель заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации, снижение которого регистрировали ежегодно с 2001 г. [7, 8], в 2020 г. составлял 6,7 на 100 тыс. населения. В 2021 г. зарегистрирован прирост заболеваемости гонококковой инфекцией

на 9,5%, в 2022 г. — также 9,5%, показатель находится на уровне 8,1 на 100 тыс. населения (рис. 24).

В отличие от динамики заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией, показатели заболеваемости всего населения Российской Федерации трихомонозом, хламидийными инфекциями, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией и аногенитальными (венерическими) бородавками в 2021



и 2022 гг. продолжили снижение. В 2022 г. заболеваемость трихомонозом зарегистрирована на уровне 22,6, хламидийной инфекцией — 17,0, аногенитальными бородавками — 16,4, аногенитальной герпетической инфекцией — 8,1 на 100 тыс. населения (рис. 25, 26).

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди населения Российской Федерации в 2016–2022 гг.

В 2020 г. было зарегистрировано снижение показателя распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки среди всего населения на 14,6%, заболеваемости — на 16,5%. При этом процент снижения, как было

показано, был одинаковым в разных возрастных группах населения РФ [10]. По итогам 2021 и 2022 гг. прирост показателей распространенности (4 и 1% соответственно) и заболеваемости (4 и 1,6% соответственно) болезнями кожи и подкожной клетчатки среди всего населения РФ можно расценивать как незначительный (рис. 27).

Отсутствие выраженной тенденции к восстановлению после пандемии показателей распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу и замедление темпов их прироста в 2022 г. также можно отметить и в рассматриваемых возрастных группах населения. Как видно на представленных графиках, показатели распростра-

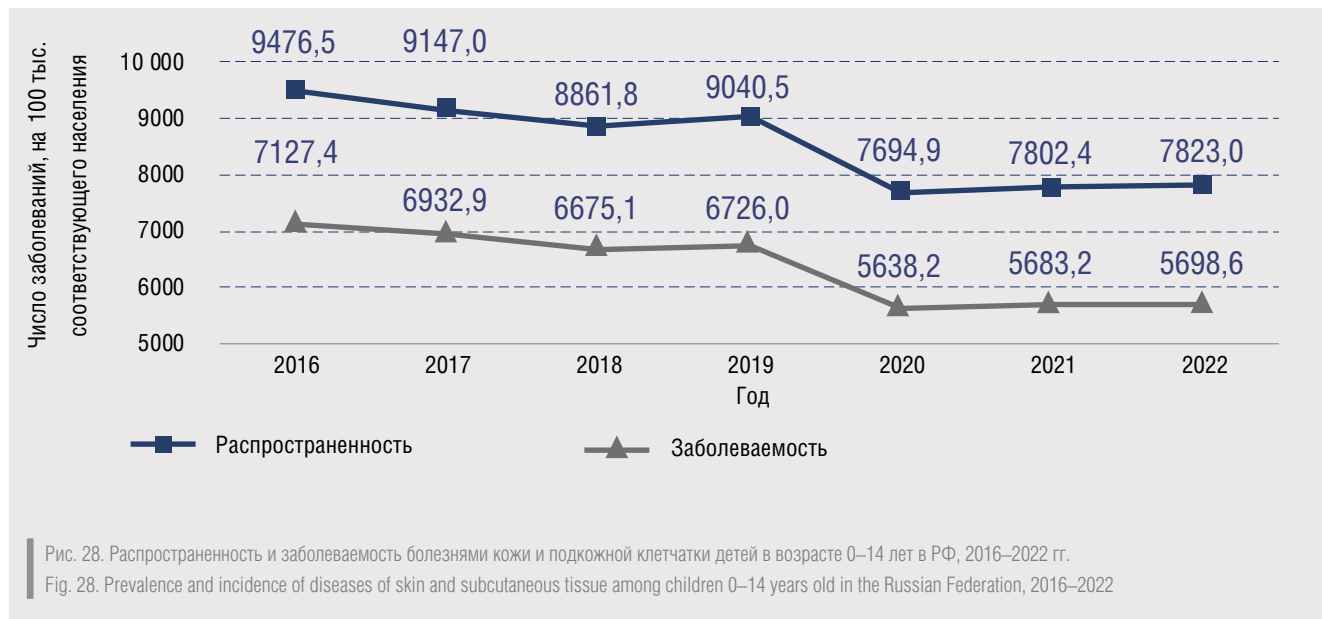
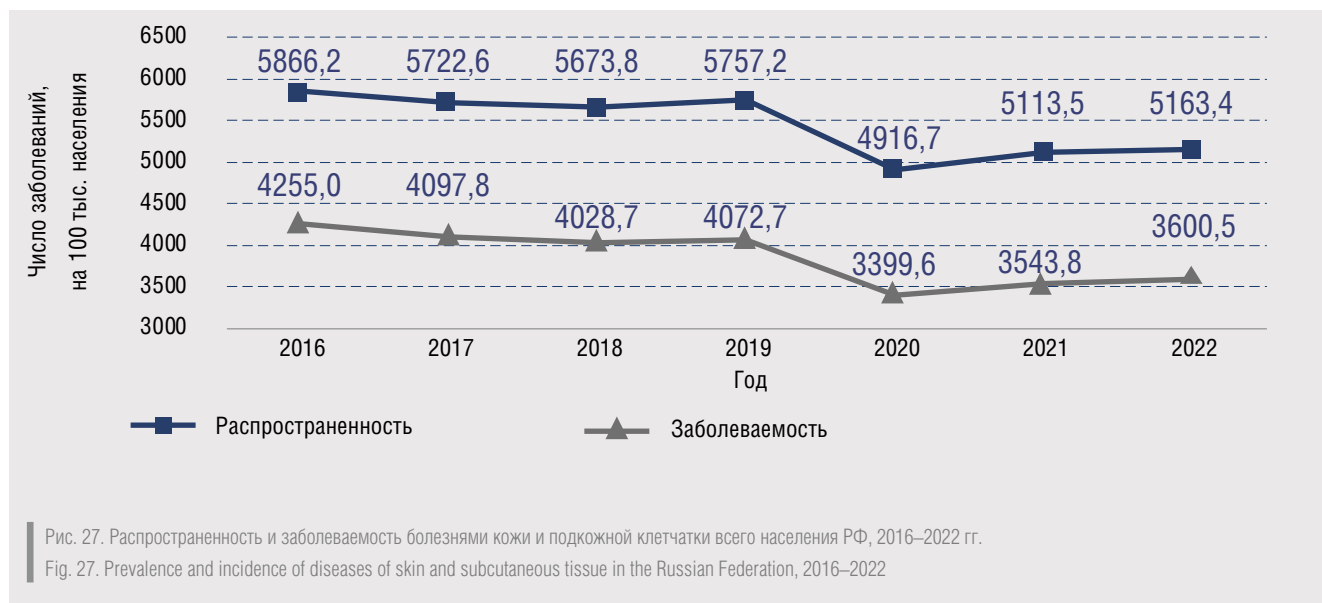


ненности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу в 2022 г. не достигают уровня 2019 г. как среди детского, так и среди взрослого населения РФ (рис. 28–30).

Отсутствие выраженной тенденции к восстановлению показателей распространенности и заболеваемости можно отметить и для отдельных нозологий класса болезней кожи и подкожной клетчатки. Так, показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом как среди всего населения, так и среди детей 0–14 лет в 2021 и 2022 гг. остаются на уровне 2020 г. (рис. 31, 32). Наличие более выраженного прироста обоих показателей можно отметить только сре-

ди детей 15–17 лет (рис. 33). Также после снижения на уровне 2020 г. остаются показатели распространенности и заболеваемости контактным дерматитом (L23–L25) (рис. 34). Показатели распространенности и заболеваемости дискоидной красной волчанкой всего населения РФ в 2021 и 2022 гг. продолжили снижение, хотя и с меньшими, чем в 2020 г., темпами (рис. 35).

В то же время на протяжении 2021 и 2022 гг. произошло восстановление показателей распространенности и заболеваемости псориазом, в том числе во всех возрастных группах (рис. 36–39), локализованной склеродермией (рис. 40) и другими дерматитами (экземой, L30) (рис. 41).



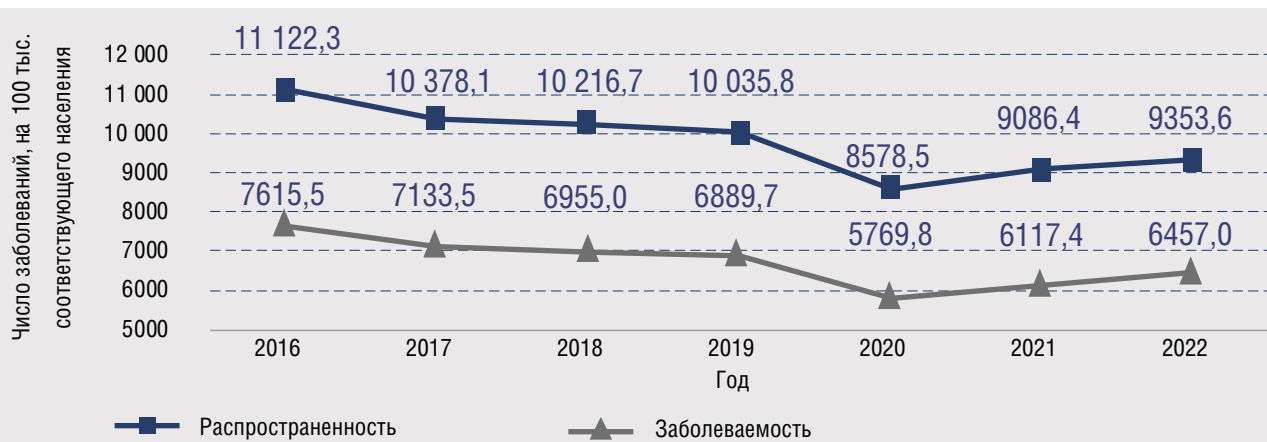


Рис. 29. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 15–17 лет в РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 29. Prevalence and incidence of diseases of skin and subcutaneous tissue among children 15–17 years old in the Russian Federation, 2016–2022

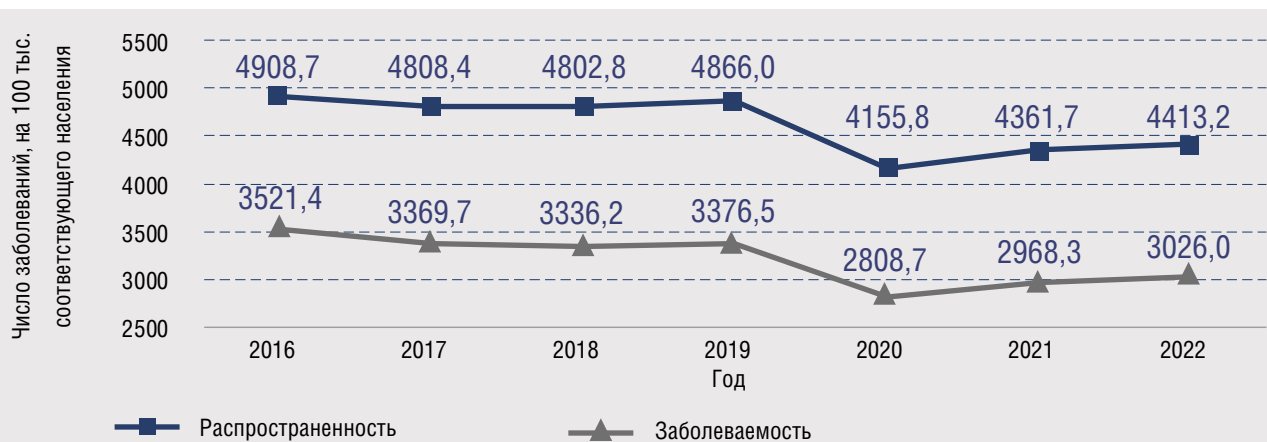


Рис. 30. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки взрослого населения РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 30. Prevalence and incidence of diseases of skin and subcutaneous tissue among adults 18 years and older in the Russian Federation, 2016–2022

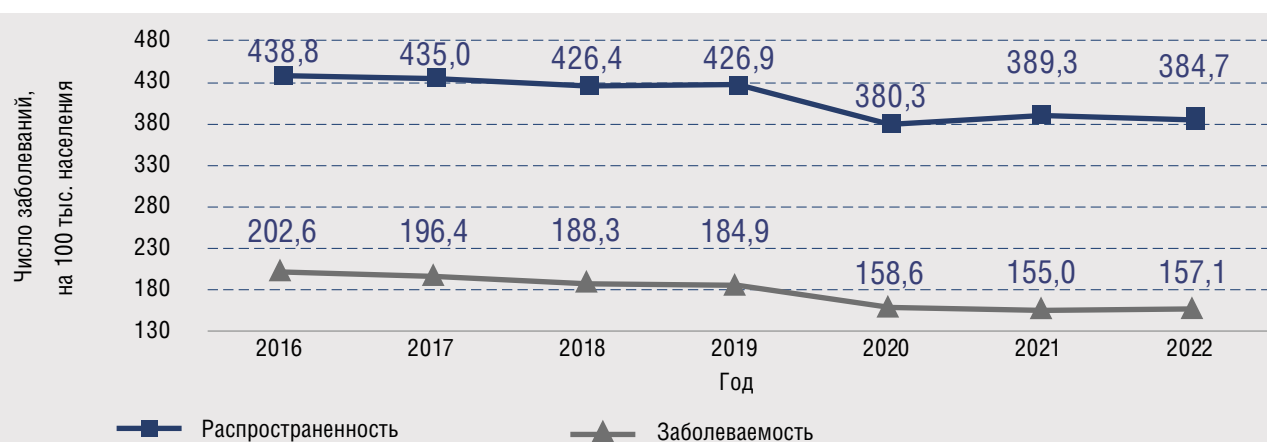


Рис. 31. Распространенность и заболеваемость atopическим дерматитом всего населения РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 31. Prevalence and incidence of atopic dermatitis in the Russian Federation, 2016–2022

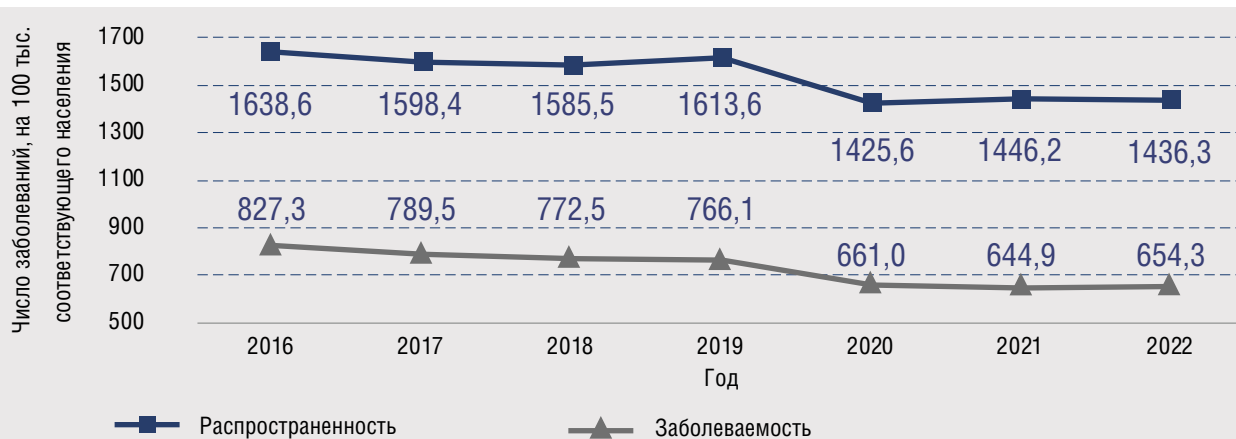


Рис. 32. Распространенность и заболеваемость атопическим дерматитом детей в возрасте 0–14 лет в РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 32. Prevalence and incidence of atopic dermatitis among children 0–14 years old in the Russian Federation, 2016–2022

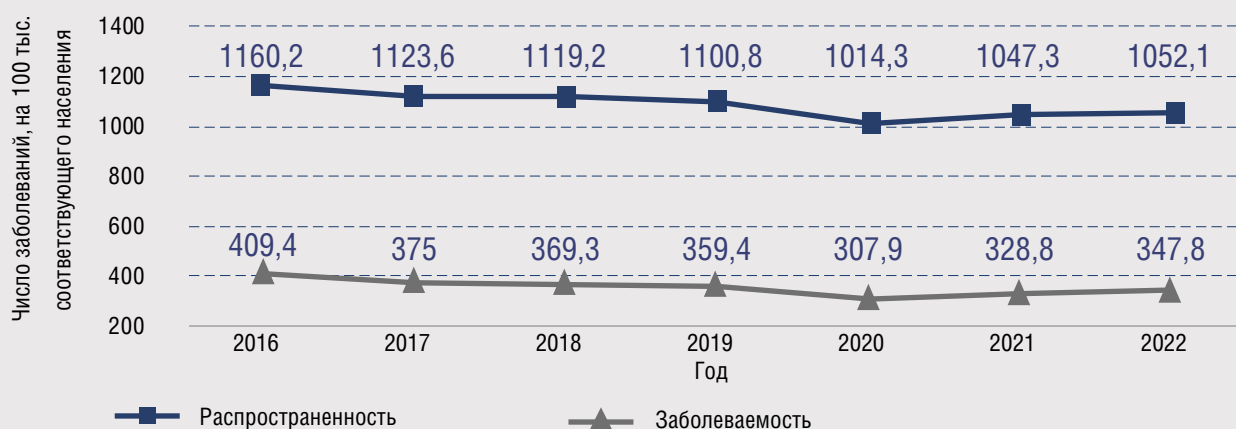


Рис. 33. Распространенность и заболеваемость атопическим дерматитом детей в возрасте 15–17 лет в РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 33. Prevalence and incidence of atopic dermatitis among children 15–17 years old in the Russian Federation, 2016–2022

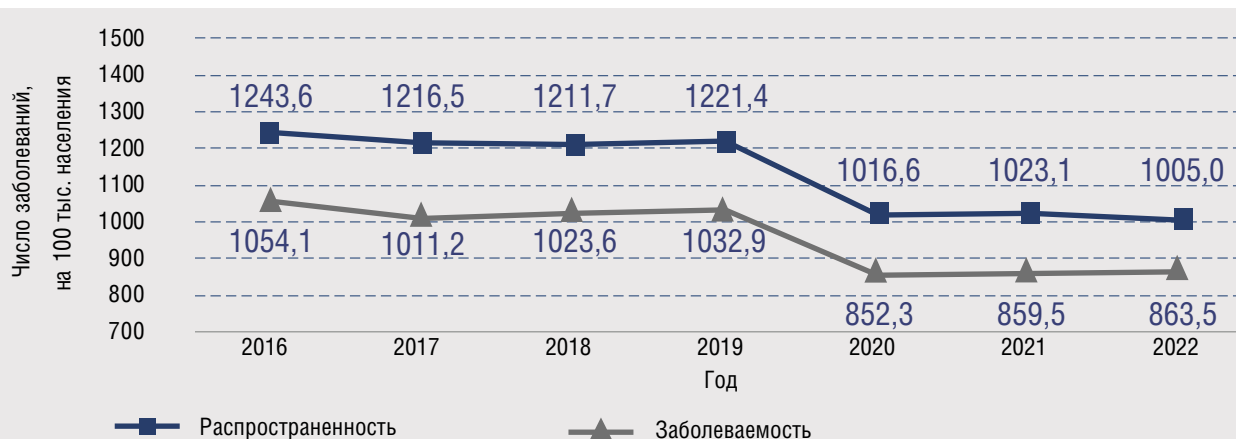


Рис. 34. Распространенность и заболеваемость контактным дерматитом (L23–L25) всего населения РФ, 2016–2022 гг.
 Fig. 34. Prevalence and incidence of contact dermatitis (L23–L25) in the Russian Federation, 2016–2022

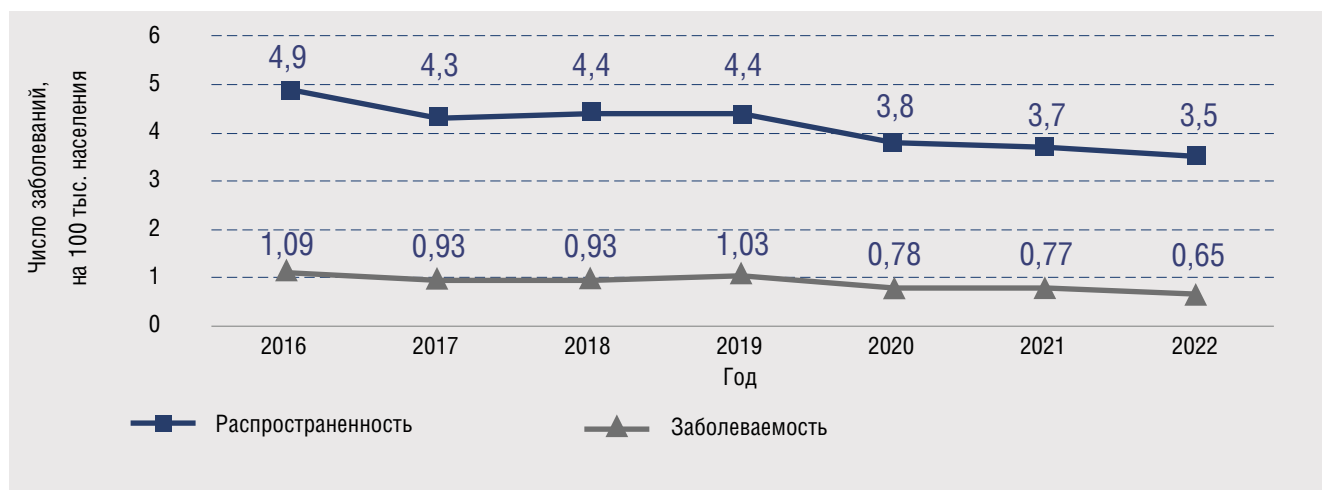


Рис. 35. Распространенность и заболеваемость дискоидной красной волчанкой среди населения РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 35. Prevalence and incidence of discoid lupus erythematosus in the Russian Federation, 2016–2022

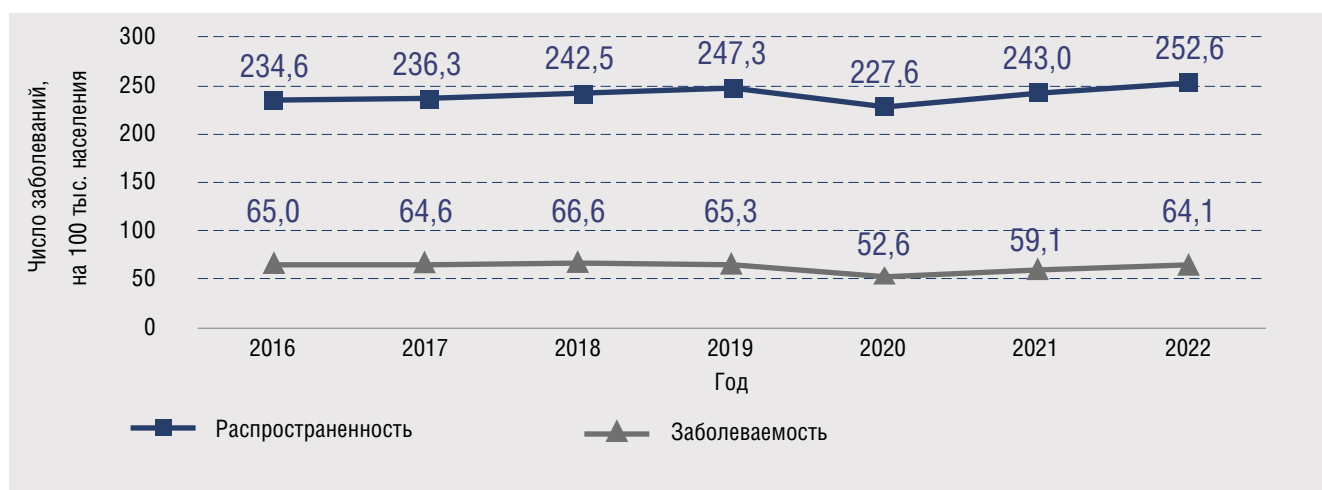


Рис. 36. Распространенность и заболеваемость псориазом всего населения РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 36. Prevalence and incidence of psoriasis in the Russian Federation, 2016–2022

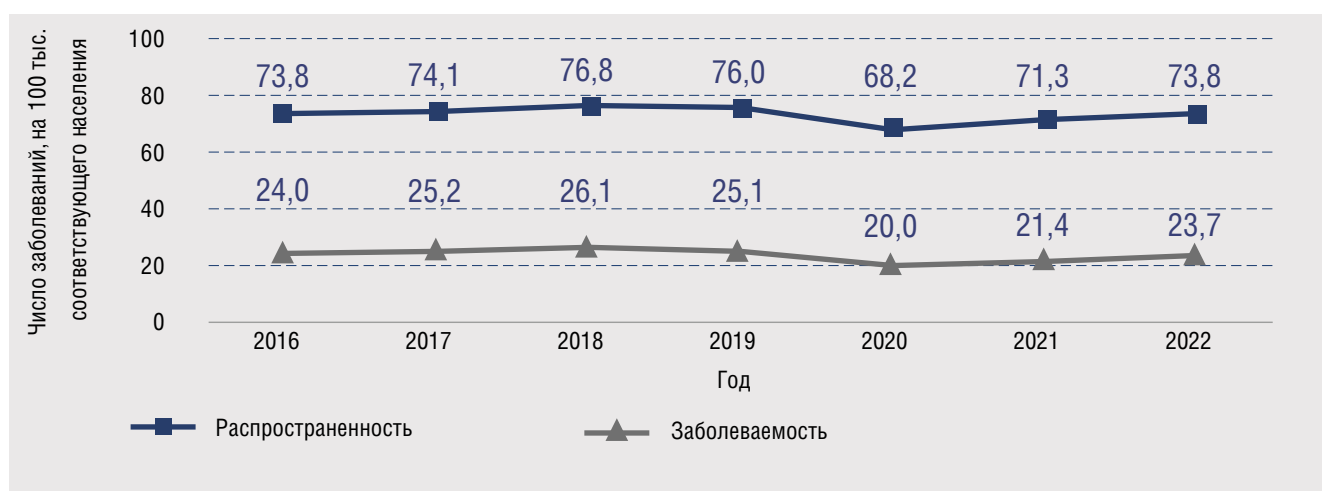
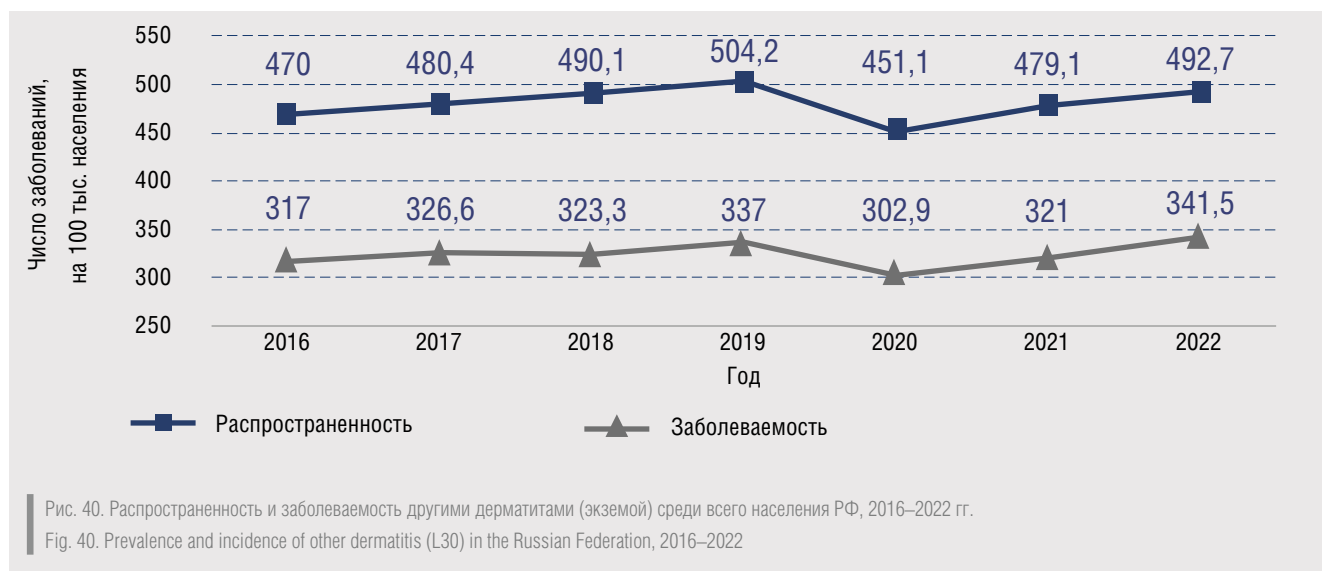
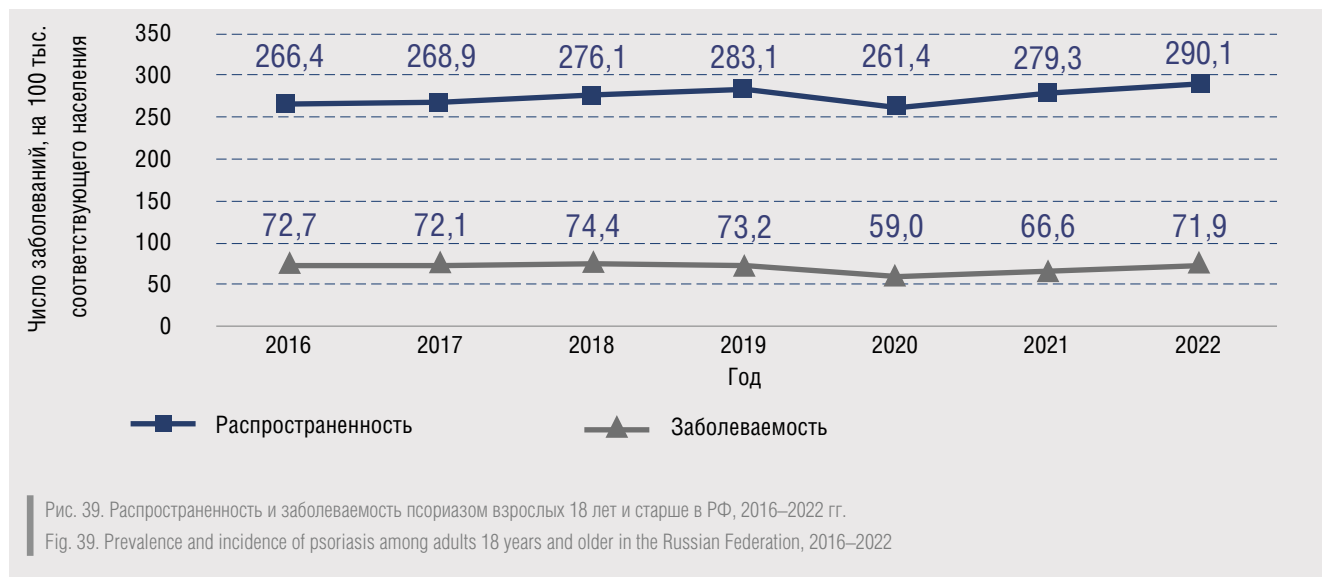
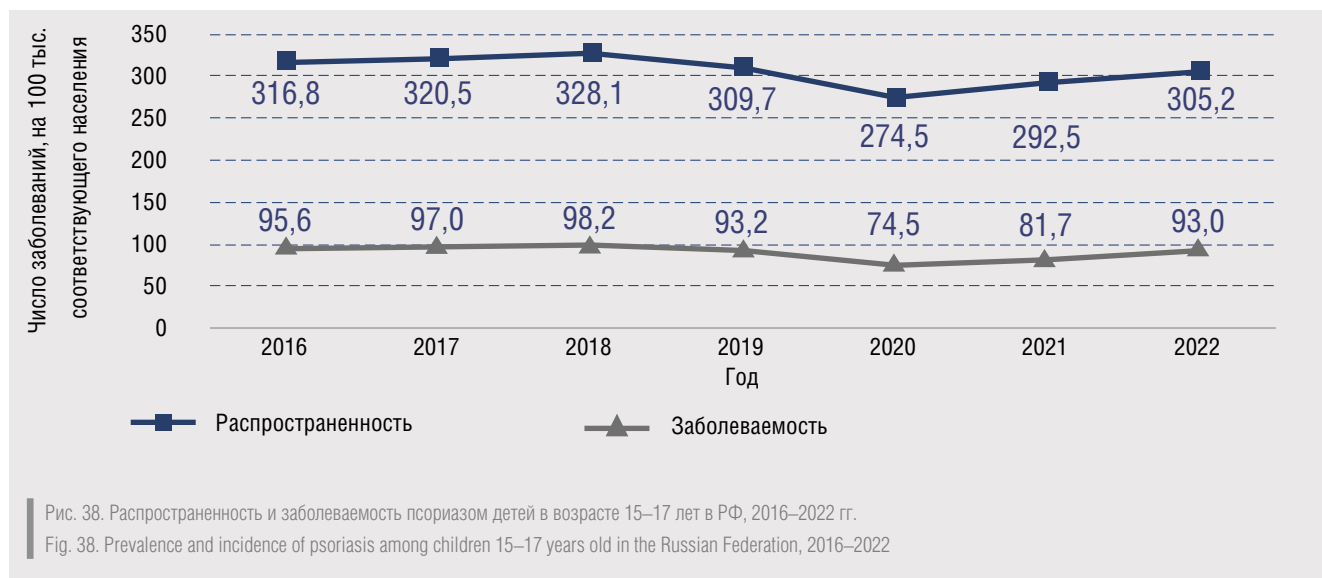


Рис. 37. Распространенность и заболеваемость псориазом детей в возрасте 0–14 лет в РФ, 2016–2022 гг.

Fig. 37. Prevalence and incidence of psoriasis among children 0–14 years old in the Russian Federation, 2016–2022





Резюмируя, по итогам 2022 г. можно отметить:

1. Продолжение сокращения в Российской Федерации числа физических лиц врачей-дерматовенерологов, снижение обеспеченности населения и укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами.

2. Замедление темпов прироста числа посещений врачей-дерматовенерологов. Объемы медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной в амбулаторных условиях, в 2022 г. не вернулись к такому до пандемии.

3. Замедление темпов восстановления показателей работы дерматовенерологической койки круглосуточных и дневных стационаров. Работа койки недостаточна и не достигает уровня до пандемии. Сокращение средней длительности пребывания больного на дерматовенерологической койке круглосуточных стационаров и дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, является дополнительным фактором, обуславливающим низкий показатель работы койки.

4. Разнонаправленность динамики показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем: второй год подряд зарегистрирован рост забо-

леваемости сифилисом и гонококковой инфекцией; в то же время продолжилось снижение заболеваемости трихомонозом, хламидийной инфекцией и вирусными инфекциями, передаваемыми половым путем.

5. Резкий прирост (в 1,7 раза) числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан. Случаи сифилиса, выявленные среди иностранных граждан, составляют 46% от общего числа зарегистрированных в РФ в 2022 г., определяют динамику общего числа случаев поздних и других и неуточненных форм сифилиса, меняют соотношение показателей заболеваемости и структуру числа случаев приобретенных форм сифилиса в Российской Федерации.

6. Выраженную неравномерность распределения числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, по федеральным округам и субъектам РФ: 80% случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, зарегистрированы в Центральном федеральном округе; 67% — в городе Москве.

7. Отсутствие четкой тенденции к восстановлению показателей распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу и некоторыми болезнями класса в частности. ■

Литература/References

1. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Кубанов А.А., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2022 году: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2023. 213 с. [Kotova EG, Kobjakova OS, Kubanov AA, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profila. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2022 godu: statisticheskie materialy. Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2023. 213 p. (In Russ.)]

i boleznyami kozhi v 2022 godu: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2022: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2023. 213 p. (In Russ.)]

2. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем,

заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2016–2017 годы: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2018. 213 с. [Aleksandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2016–2017 gody: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2016–2017: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2018. 213 p. (In Russ.)]

3. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Кубанов А.А., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2022. 213 с. [Kotova EG, Kobjakova OS, Kubanov AA, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2021 godu: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2021: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2022. 213 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-94116-101-0

4. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Богданова Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2019–2020 годы: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2021. 208 с. [Starodubov VI, Aleksandrova GA, Bogdanova EV, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2019–2020 gody: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2019–2020: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2021. 208 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-94116-059-4. doi: 10.21045/978-5-94116-059-4

5. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2018–2019 годы: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2020. 213 с. [Aleksandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2018–2019 gody: statisticheskie

materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2018–2019: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2020. 213 p. (In Russ.)]

6. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2017–2018 годы: статистические материалы. Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2019. 213 с. [Aleksandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2017–2018 gody: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2017–2018: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija; 2019. 213 p. (In Russ.)]

7. Тихонова Л.И. Роль и оценка деятельности дерматовенерологических учреждений в организации работы по контролю за инфекциями, передаваемыми половым путем (по материалам доклада на IX Российском съезде дерматовенерологов). Вестник дерматологии и венерологии. 2005;81(6):22–25 [Tihonova LI. Role and assessment of dermatovenerologic organizations performance in organization of control of sexually transmitted infections: (based on report at the IX Russian Congress of Dermatovenerologists). Vestnik dermatologii i venerologii. 2005;81(6):22–25. (In Russ.)]

8. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;91(4):13–26. [Kubanov AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. Dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2014. Successes, achievements. The main ways of development. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;91(4):13–26. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-4-13-26

9. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах. Инфекционные болезни. 2020;18(4):58–73. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in different groups of the adult population in the Russian Federation in 2011–2019. Infekcionnye bolezni. 2020;18(4):58–73 (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-58-73

10. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010–2020 гг. в Российской Федерации. Национальное здравоохранение. 2022;3(1):15–24 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of diseases of the skin and subcutaneous tissue and specialized medical care provided in three age groups of the population in 2010–2020 in the Russian Federation. Natsional'noe zdravookhraneniye. 2022;3(1):15–24. (In Russ.)] doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24

Участие авторов: общее руководство, концепция статьи, окончательное утверждение на представление рукописи — А.А. Кубанов; обработка и анализ данных, написание текста статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: general guidance, concept development, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; data processing and analysis, text of the article — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторах

***Богданова Елена Витальевна** — к.м.н., адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Elena V. Bogdanova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 08.06.2023

Принята к публикации: 29.08.2023

Опубликована онлайн: 04.09.2023

Submitted: 08.06.2023

Accepted: 29.08.2023

Published online: 04.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv13726>

Заболееваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем

© Красносельских Т.В.^{1*}, Соколовский Е.В.¹, Рахматулина М.Р.², Новоселова Е.Ю.², Мелехина Л.Е.²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Статья посвящена оценке ситуации с заболеваемостью сифилисом и другими инфекциями, передаваемыми половым путем, в СССР и России в период после Второй мировой войны. На основе многолетних статистических данных проанализированы закономерности подъемов и спадов заболеваемости сифилисом, гонореей, хламидийной инфекцией, обсуждаются возможные факторы, влияющие на эпидемический процесс, проведена сравнительная оценка текущей ситуации в России и странах Запада. Отмечено повышение уровня заболеваемости сифилисом по сравнению с предыдущим годом на 39,4% — в 2021 г., на 33,7% — в 2022 г. и на 14,7% — за первые 4 месяца 2023 г. (по сравнению с аналогичным периодом 2022 г.). Заболеваемость гонококковой инфекцией увеличилась на 10,4, 10,0 и 5,5% соответственно. Обращено внимание на негативную тенденцию к росту доли скрытых, поздних форм сифилиса в общей структуре заболеваемости, числа случаев нейросифилиса, особенно позднего, и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Ввиду прогнозируемого в ближайшие годы роста заболеваемости сифилисом и другими ИППП авторы подчеркивают неотложную необходимость разработки и внедрения государственной междисциплинарной программы эпидемиологического мониторинга, повышения качества диагностики и эффективности терапии, а также профилактики распространения сифилиса и других ИППП, контроля за факторами, негативно влияющими на репродуктивное здоровье нации.

Ключевые слова: заболеваемость ИППП в России; сифилис; эпидемиологический мониторинг; профилактика

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):41–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13726>



Syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to control of the epidemiological situation in the future

© Tatiana V. Krasnoselskikh^{1*}, Evgeny V. Sokolovskiy¹, Margarita R. Rakhmatulina², Elena Yu. Novoselova², Lidiya E. Melekhina²

¹ First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The article is devoted to assessing the situation with syphilis and other sexually transmitted infections in the USSR and Russia in the period after the Second World War. On the basis of long-term statistical data, the patterns of rises and decreases in syphilis, gonorrhoea, chlamydia infection are analyzed, possible factors influencing the epidemic process are discussed and a comparative assessment of the current situation in Russia and Western countries is carried out. Comparing to the previous year, there was an increase of the syphilis incidence by 39.4% in 2021, by 33.7% in 2022 and by 14.7% in the first 4 months of 2023. The incidence of gonococcal infection increased by 10.4%, 10.0% and 5.5%, respectively. The attention is drawn to the negative trend of an increase of latent and late syphilis among other forms, as well as rising number of late neurosyphilis and late cardiovascular syphilis cases. In view of the predicted increase in the incidence of syphilis and other STIs in the coming years, the authors emphasize the urgent need to develop and implement a state interdisciplinary program aimed to epidemiological monitoring, improvement of the diagnosis and treatment, prevention of the dissemination of syphilis and other STIs and controlling of factors that negatively affect the reproductive health of the nation.

Keywords: STI incidence in Russia; syphilis; epidemiological monitoring; prevention

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

Source of funding: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

For citation: Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV, Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Melekhina LE. Syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to control of the epidemiological situation in the future. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):41–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13726>



■ Заболеваемость сифилисом и другими ИППП в СССР и Российской Федерации во второй половине XX — начале XXI в.

Детальный анализ динамики заболеваемости сифилисом, в частности разными его клиническими формами, в России и ее отдельных регионах представляет непростую задачу: данные официальной статистики относительно неполны или отсутствуют за ряд лет, а доступ к ним ограничен. Анализ публикаций в основном отраслевом журнале «Вестник дерматологии и венерологии» и некоторых других изданиях дерматовенерологического профиля за период после Великой Отечественной войны позволяет констатировать, что в нашей стране за послевоенный период было отмечено три подъема заболеваемости сифилисом со всеми классическими признаками эпидемического процесса [1–18] (рис. 1). Данные регулярной регистрации заболеваемости имеются начиная с 1946 г., когда она составила 174,6 случая на 100 тыс. населения [12]. В первые послевоенные годы заболеваемость оставалась достаточно высокой, что объясняется последствиями войны: значительный рост числа случаев сифилиса на оккупированных территориях, разрушение инфраструктуры, в том числе учреждений здравоохранения. Однако уже с 1947 г. отмечается постепенное устойчивое снижение уровня заболеваемости. К 1950–1951 гг. заболеваемость активными формами сифилиса снизилась в 8 раз по сравнению с 1946 г. и достигла довоенного уровня. К 1957 г. она стала ниже в 4,3 раза по сравнению с 1940 г. [13]. Самый низкий послевоенный показатель был зарегистрирован в 1963 г. — 2,45 случая на 100 000 населения. В целом за 1950–1960 гг. регистрация сифилиса (всех форм) в РСФСР снизилась более чем в 5,7 раза, в том числе заразных форм — в 15,8 раза [14]. Достижение низких цифр заболеваемости сифилисом являлось несомненным успехом социали-

стической системы противовенерических мероприятий, основу которых составлял диспансерный метод, сформулированный и закрепленный уже на первых Всесоюзных съездах дерматовенерологов в 1923–1925 гг. Снижение заболеваемости стало результатом стабилизации социально-экономической ситуации, создания сети кожно-венерологических диспансеров, широкого внедрения эффективного лечения (в первую очередь пенициллинотерапии) и жесткого комплекса противоэпидемических мер, включавших уголовную и административную ответственность больного за уклонение от лечения или сокрытие контактных лиц.

Следующая волна заболеваемости сифилисом началась в 1968 г., но амплитуда ее оказалась значительно ниже, чем в 1946 г. Пик второй волны пришелся на 1979 г., когда число вновь выявленных случаев достигло 27,9 на 100 тыс. населения [15, 16]. Учитывая неизменность комплекса проводившихся социально-профилактических мероприятий, этот подъем заболеваемости, вероятно, можно объяснить лишь феноменом волнообразного изменения патогенных свойств возбудителя под влиянием недостаточно изученных природных факторов (например, солнечной активности) [19, 20]. В последующие 10 лет произошло очередное снижение заболеваемости, которая к 1988–1989 гг. достигла минимальной цифры — 4,3 случая на 100 000 населения [17].

С 1989 г. начался третий подъем заболеваемости сифилисом, самый мощный за весь послевоенный период, который, пользуясь аналогией с волнами, можно уподобить цунами. На фоне распада СССР, падения производства, разрушения финансовой системы страны, резкого социального расслоения и криминализации общества, роста безработицы, алкоголизма, наркомании, проституции произошел взрывной рост числа больных. К 1997 г. заболеваемость достигла 277,3 слу-

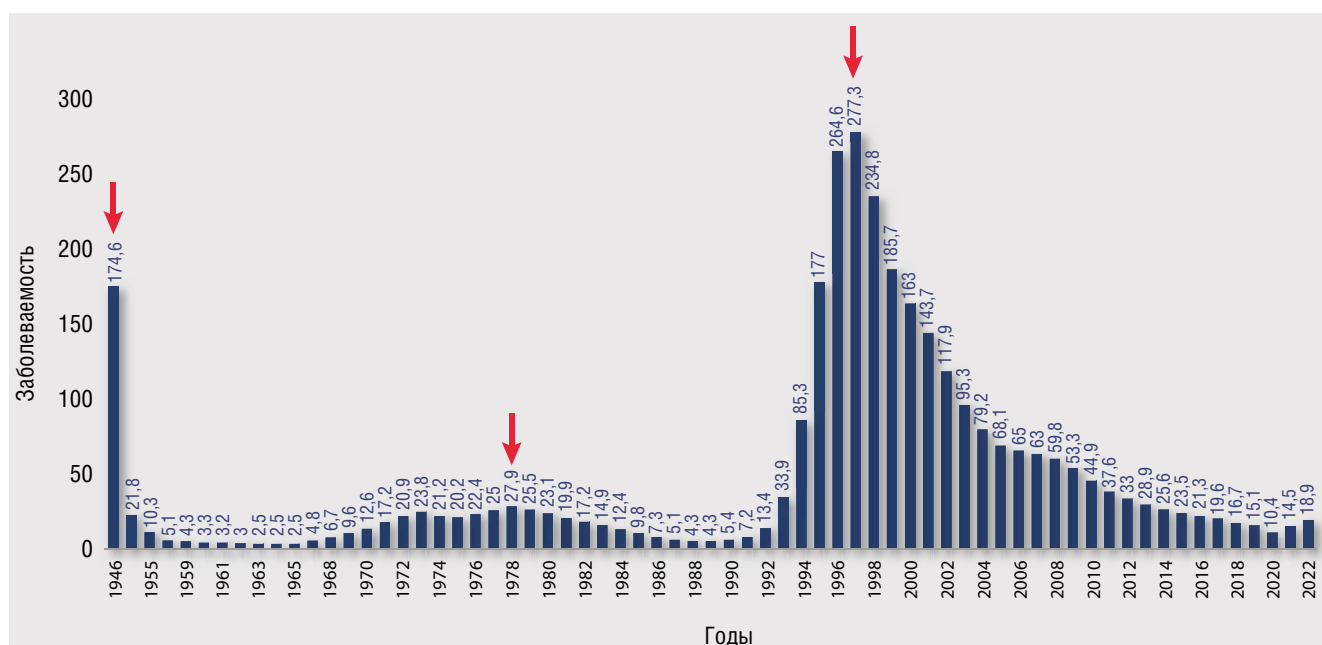
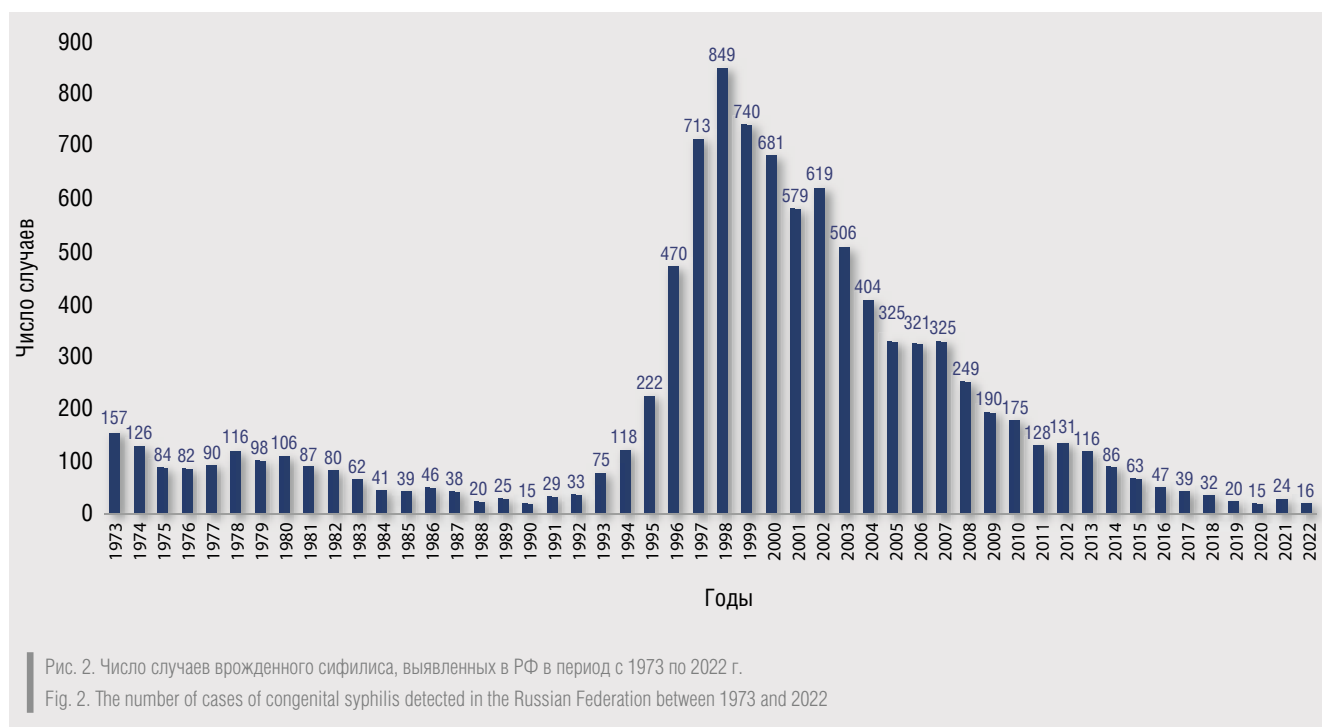


Рис. 1. Подъемы заболеваемости сифилисом в РФ в период с 1946 по 2022 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Increase in syphilis incidence in the Russian Federation between 1946 and 2022 (number of annual cases per 100,000 population)



чая на 100 тыс. населения, более чем в 1,5 раза превысив послевоенный уровень [15, 18]. В этот период было отмечено и резкое увеличение заболеваемости врожденным сифилисом, который до 1990 г. регистрировали казуистически редко (рис. 2). Причиной этого подъема явилось позднее обращение/необращение беременных, больных сифилисом, в медицинские организации, что приводило к их несвоевременному выявлению и неполноценному лечению. Начиная с 1993 г. число случаев врожденного сифилиса увеличивалось в геометрической прогрессии, достигнув, по данным официальной государственной статистической отчетности, максимального значения в 1998 г. — 66 случаев на 100 000 живорожденных [21].

В конце 1990-х — начале 2000-х гг. были отмечены высокие показатели заболеваемости ИППП в одной из наиболее социально значимых «ядерных» групп населения — среди подростков. Так, в период с 1999 по 2001 г. показатели заболеваемости гонококковой инфекцией подросткового населения в Российской Федерации были в среднем на 10% выше, чем среди взрослых (в 1999 г. — 163,3 и 144,4 случая на 100 000 населения соответственно), а показатели заболеваемости сифилисом находились практически на одинаковом уровне в данных возрастных группах (195,8 и 227,8 случая на 100 000 населения соответственно) [22].

В этот период была существенно ослаблена противозидемическая работа, проводимая КВД, и появилось множество коммерческих клиник, занимавшихся лечением сифилиса и других ИППП, и частнопрактикующих врачей, зачастую не имевших должной квалификации и не отягощавших себя проведением необходимого эпидрасследования в очагах инфекции и официальной регистрацией выявленных случаев заболевания. Ввиду доступности антибиотиков в безрецептурной продаже широко распространилось и самолечение ИППП. Этот факт наиболее отчетли-

во демонстрирует сдвиг соотношения между числом официально зарегистрированных случаев сифилиса и гонореи [1–11] (рис. 3). В 1990 г. на один выявленный случай сифилиса приходилось приблизительно 25 заболевших гонореей. В 1995 г. количество официально зарегистрированных больных сифилисом впервые превысило число зарегистрированных больных гонореей (178,0 и 173,7 случая на 100 тыс. населения соответственно), то есть соотношение сифилис/гонорея приблизилось к 1:1. Подобный сдвиг, возможно, обусловлен тем, что пациенты с гонококковой инфекцией больше не обращались в государственные венерологические учреждения, а занимались самолечением либо лечились у частных специалистов, официально не регистрировавших случаи гонореи.

В конце 90-х гг. XX в. неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью сифилисом и в целом ИППП значительно усугубилась в результате быстрого распространения ВИЧ-инфекции, которая глубоко затронула социально уязвимые группы населения — потребителей инъекционных наркотиков, работников коммерческого секса, трудовых мигрантов, заключенных, лиц без определенного места жительства, беспризорных детей, подростков и др. [23]. Доказан «отрицательный синергизм» ВИЧ-инфекции и сифилиса — то есть взаимное усиление негативного эффекта, когда каждая из болезней при их сочетании протекает более неблагоприятно, чем отдельное заболевание [24]. Наличие сифилиса увеличивает вероятность заражения ВИЧ при незащищенном половом контакте и способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. С другой стороны, традиционно считается, что наличие ВИЧ-инфекции может существенно изменять клиническую картину и течение сифилиса, затруднять его диагностику и лечение, хотя широкое внедрение антиретровирусной терапии позволило существенно уменьшить этот негативный эффект [24–28].

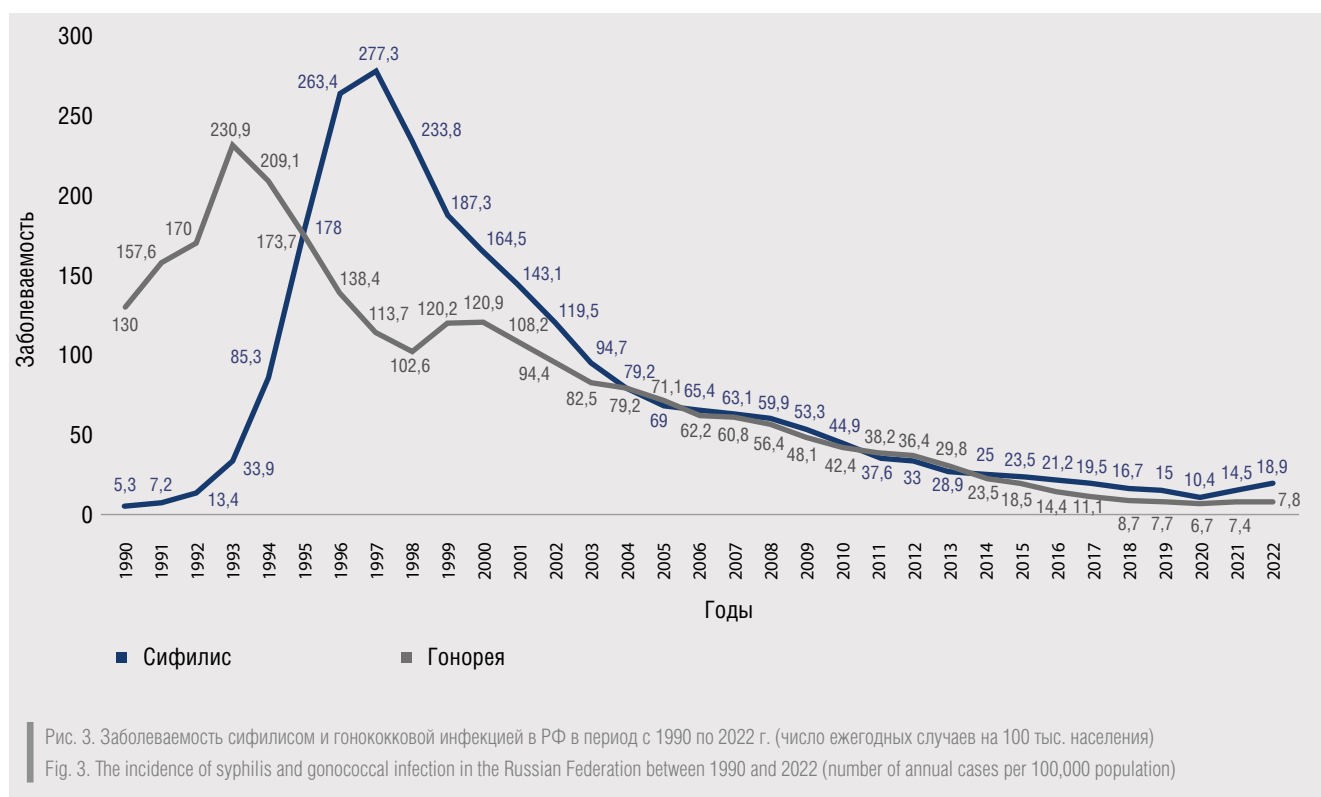


Рис. 3. Заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией в РФ в период с 1990 по 2022 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)

Fig. 3. The incidence of syphilis and gonococcal infection in the Russian Federation between 1990 and 2022 (number of annual cases per 100,000 population)

Критическая ситуация с заболеваемостью сифилисом (почти 65-кратный рост в период с 1989 по 1997 г.) потребовала срочной разработки и внедрения в широкую практику ускоренных методов лечения [29]. Уменьшение продолжительности курсов противосифилитической терапии позволило учреждениям венерологического профиля справиться с потоком пациентов на пике эпидемии и за несколько лет стабилизировать эпидемическую обстановку [30]. С 1998 по 2020 г. в России регистрировалось стабильное ежегодное снижение заболеваемости сифилисом. В 2020 г. в стране было выявлено всего 15 313 больных сифилисом, заболеваемость составила 10,4 случая на 100 тыс. населения.

Таким образом, за послевоенный период Россия трижды переживала периоды эпидемического роста заболеваемости сифилисом, всякий раз сменявшиеся более «спокойными» периодами с низким уровнем заболеваемости ранними заразными формами сифилиса. Трижды после периодов кажущегося «затишья» сифилис неизменно возвращался вновь, причем такой своеобразный «ренессанс» инфекции невозможно объяснить только банальным «заносом инфекции» извне с зарубежных территорий в условиях относительной закрытости общества в СССР с небольшим объемом хорошо контролируемых трансграничных перемещений. Причины лежат гораздо глубже — в особенностях пути передачи, самой природе течения сифилитической инфекции, недостатках противоэпидемической работы. И сама дерматовенерологическая служба не всегда оказывалась готовой к очередной «волне» заболеваемости. Врачи-дерматовенерологи, осваивавшие специальность в период спада заболеваемости, не приобретали надлежащего опыта ведения пациентов с сифилисом, изучая данную нозологию лишь теоретически по учебникам

и атласам. Врачи других специальностей утрачивали настороженность и опыт диагностики инфекции, считая сифилис казуистической редкостью из далекого прошлого. В периоды благополучия происходило сокращение числа коек венерологического профиля; сокращалось или прекращалось по разным причинам (нерентабельность, «невостребованность») производство антибиотиков, наилучшим образом зарекомендовавших себя для лечения сифилиса; не разрабатывались долгосрочные государственные программы по профилактике сифилитической инфекции и других ИППП.

Несмотря на успехи дерматовенерологической службы в борьбе с эпидемическими подъемами заболеваемости сифилисом, в популяции всегда сохранялось своеобразное «ядро» эпидемии — субпопуляция лиц с рискованным сексуальным поведением, высокой частотой смены половых партнеров и перекрестными связями между этими партнерами в пределах группы. Именно эта «ядерная» субпопуляция с высоким уровнем заражаемости сифилисом и другими ИППП при периодически ухудшающихся социально-экономических условиях становилась источником очередного подъема заболеваемости. Эффективные профилактические программы, которые позволяют замедлить процесс распространения и циркуляции инфекции внутри «ядра», размер которого обычно не превышает 5% сексуально активного населения, необходимы и часто достаточны, чтобы предотвратить эпидемию в популяции в целом [30–32]. Для достижения результата необходим максимально широкий охват «ядерных» групп профилактическими программами. Причем дерматовенерологи каждый раз говорили о важной отягчающей причине повторения эпидемиологического роста — недооценке действия законов эпидемиологии ИППП. Представители венерологического экспертного

сообщества многократно на различных уровнях подчеркивали необходимость наличия в России постоянно действующей государственной программы профилактики сифилиса и других ИППП.

Первые два десятилетия XXI в. в нашей стране характеризовались относительным благополучием эпидемической ситуации по сифилису и другим ИППП. Однако в 2021 г. в Российской Федерации был зарегистрирован значительный рост заболеваемости сифилисом: по сравнению с 2020 г. она возросла на 39,4% — до 14,5 случая на 100 тыс. населения. Также было установлено увеличение показателя заболеваемости гонококковой инфекцией на 10,4% (с 6,7 до 7,4 на 100 тыс.), при этом соотношение сифилис/гонорея в 2021 г. составило 2:1.

В 2022 г. неблагоприятная тенденция продолжилась: по предварительным данным, за период с января по декабрь выявлено 25 695 случаев сифилиса (рост по сравнению с 2021 г. составил 33,7%) и 11 367 — гонореи (рост на 10,0%). В отдельных регионах рост заболеваемости сифилисом превысил 100% (Ивановская область — 462,5%, Ямало-Ненецкий АО — 244,4%, Республика Дагестан — 102,6%). Повышение заболеваемости гонококковой инфекцией более чем на 100% отмечено в Ивановской (400,0%), Ярославской (121,4%), Воронежской областях (111,4%), Республике Карелия (118,9%) [33].

За первые 4 месяца 2023 г. (по данным на конец апреля) в РФ были выявлены 8991 случай сифилиса и 3611 — гонококковой инфекции, а за аналогичный период 2022 г. — 7496 и 3422 соответственно. Таким образом, заболеваемость сифилисом возросла на 14,7%, гонореей — на 5,5%. Лидируют по числу вновь выявленных случаев сифилиса г. Москва (30,98 случая на 100 000 населения), Ямало-Ненецкий АО (22,49:100 000) и Республика Тыва (16,89:100 000) [33]. Эти тревожные цифры, по-видимому, свидетельствуют о том, что в России начался новый, четвертый за период после Великой Отечественной войны подъем заболеваемости сифилисом и другими ИППП. Каковы будут его амплитуда и продолжительность, пока что можно лишь гадать. Свой негативный вклад в этот подъем, несомненно, внесла эпидемия новой коронавирусной инфекции, поскольку в период карантина многие пациенты не обращались своевременно за венерологической помощью и, будучи инфицированными, способствовали распространению ИППП в своих сексуальных сетях. Под сексуальной сетью мы понимаем группу людей, объединенных сексуальными взаимосвязями [30, 34]. Для «ядерных» групп типичны сексуальные сети большого размера, разветвленные, со сложной организацией и большой плотностью сексуальных связей, существующих между разными членами сети. Особенности взаимодействий представителей «ядерных» групп в пределах их сексуальных сетей, склонность выбирать поведенчески сходных, то есть рискованных, партнеров определяют высокий риск передачи ИППП.

Безусловно, нельзя не учитывать в качестве фактора, способствующего распространению ИППП в России, возобновившуюся в 2021–2022 гг. (после отмены ограничений, связанных с COVID-19) миграцию населения из сопредельных государств (трудоуемые мигранты) [35–37], а также миграцию населения из регионов, где ведутся боевые действия (ДНР, ЛНР, Херсонская и Запорожская области) и где уже в течение многих лет отсутствует адекватная венерологическая помощь

населению и статистический учет заболеваемости. Имеющиеся на текущий момент предварительные данные свидетельствуют о преобладании у мигрантов поздних форм сифилиса, а значит, они малокоштагиозны и не могут являться «ядерной» группой распространения эпидемии. Однако ситуация с заболеваемостью ИППП в социально уязвимой субпопуляции мигрантов требует дальнейшего изучения, в частности необходимо составить более полное представление о распространенности различных клинических форм в структуре заболеваемости сифилисом среди мигрантов и граждан Российской Федерации, провести анализ влияния заболеваемости среди мигрантов на показатели заболеваемости в стране в динамике, детально проанализировать данные заболеваемости в различных регионах.

Возможности контроля эпидемической ситуации

Какие моменты из нашего с вами опыта работы следует отметить как важные и обязательные для того, чтобы начавшийся рост заболеваемости сифилисом и другими ИППП не стал очередным поводом вновь констатировать, как это принято говорить, «недоработки и недостатки»?

Прежде всего необходимо признать, что на современном этапе развития медицинских знаний и при существующих сложностях в социально-экономической жизни любого государства задача полной ликвидации сифилиса и других ИППП не может быть решена в обозримом будущем, и все попытки ее решить заканчивались неудачей во всех странах, где пытались это сделать. Последний пример — ренессанс сифилиса и других ИППП в США (а затем и в других странах Запада) практически сразу же после окончания срока действия и прекращения финансирования ряда программ профилактики ВИЧ-инфекции, которые выполнялись в США и других странах после открытия вируса и всеобщего признания опасности распространения эпидемии [38]. Широкая пропаганда защищенного секса и реализация различных превентивных технологий, направленных на коррекцию рискованного сексуального и инъекционного поведения, способствовали формированию групп населения, соблюдавших меры профилактики заражения ВИЧ и ИППП, что позволило контролировать не только распространение ВИЧ-инфекции, но и ИППП, прежде всего — именно сифилиса. Подобные превентивные программы, правда, в ограниченном масштабе, были реализованы и в нашей стране и показали хорошие результаты. Так, многолетнее исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в когорте потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), показало, что долгосрочное медико-социально-психологическое сопровождение наркозависимых в сочетании с групповыми обучающими тренингами, основанными на модели «равный — равному», позволяет снизить рискованность их инъекционного и сексуального поведения, а также уменьшить заболеваемость ВИЧ-инфекцией в экспериментальной группе в 1,84 раза по сравнению с контрольной [39]. Еще одно когортное исследование было проведено в Санкт-Петербурге в группе пациентов венерологического профиля, обращавшихся в один из КВД города. Превентивное вмешательство, заключающееся в предоставлении информации об ИППП и ВИЧ-инфекции, мотивации к изменению рискованного сексуального поведения и формировании навыков

здоровьесберегающего поведения, позволило снизить заболеваемость ИППП в период участия пациентов в превентивной программе в 4,3 раза [40].

К сожалению, основной проблемой всех профилактических программ, направленных на коррекцию саморазрушительного поведения, является невозможность достижения стойкого изменения психологических и социальных характеристик, которые подпитывают поведенческие риски. Прекращение реализации превентивных программ на уровне рискованной субпопуляции (например, потребителей инъекционных наркотиков, лиц, склонных к промискуитету, и т. п.), вступление в период взросления и активной половой жизни нового поколения, недостаточно информированного об ИППП и не мотивированного на соблюдение профилактических мер, вскоре приводят к росту заболеваемости ИППП. Так, например, в последние годы в «благополучных» США и странах Европы отмечают рост заболеваемости сифилисом, гонококковой и хламидийной инфекцией. А между тем планировали наши западные коллеги совсем другое. В США в октябре 1999 г. был принят Национальный план элиминации сифилиса [41], согласно которому к 2005 г. предполагалось снизить число ежегодно выявляемых в стране случаев первичного и вторичного сифилиса до 1000 и менее, а число штатов, свободных от заболевания, должно было достичь 90%. Добиться указанных амбициозных показателей планировали путем реализации мер, хорошо известных каждому российскому венерологу, знакомому с основами диспансерного метода работы: за счет усиления эпиднадзора, ускорения реагирования на локальные вспышки заболеваемости (активизации работы в эпидемических очагах), оптимизации функционирования клинических и лабораторных служб, пропаганды здоровьесберегающего поведения, работы с сексуаль-

ными партнерами и профилактических вмешательств на уровне социальных групп и сообществ [41]. Что же произошло на деле? По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в период с 1999 по 2006 г., несмотря на предпринятые усилия, заболеваемость сифилисом в США практически не изменилась, составив 12,7 и 11,2 на 100 тысяч населения соответственно. А с 2006 г. заболеваемость сифилисом в США неуклонно росла и в 2016 г. превзошла российский уровень: в 2021 г. она составила 51,5 случая на 100 тыс. населения, что более чем в 3,5 раза выше заболеваемости сифилисом в России (рис. 4). Таким образом, национальный план по элиминации сифилиса в США выполнить не удалось, что объясняют концентрацией заболевания в определенных группах населения (мужчины, имевшие сексуальные контакты с мужчинами, мужчины-афроамериканцы, жители южных штатов), требующих адресных подходов к профилактике заболевания. Не была осуществлена и Глобальная стратегия по ликвидации врожденного сифилиса, принятая ВОЗ в 2007 г. [42]. Рост заболеваемости врожденным сифилисом наблюдают в США с 2016 г., и к 2021 г. она увеличилась в 6 раз — с 12,4 до 74,1 случая на 100 тыс. новорожденных (рис. 5).

Заболеваемость гонококковой инфекцией в США в 2021 г. по официальным данным превысила российский уровень в 28,4 раза (209,9:100 000 населения) (рис. 6), урогенитальной хламидийной инфекцией — в 27,6 раза (490,6:100 000 населения) (рис. 7). Однако такая существенная разница объясняется, по-видимому, не столько реальными различиями в эпидемической ситуации, сколько различием в подходах к диагностике гонореи и хламидиоза. В США в качестве рутинных методов подтверждения диагноза используют

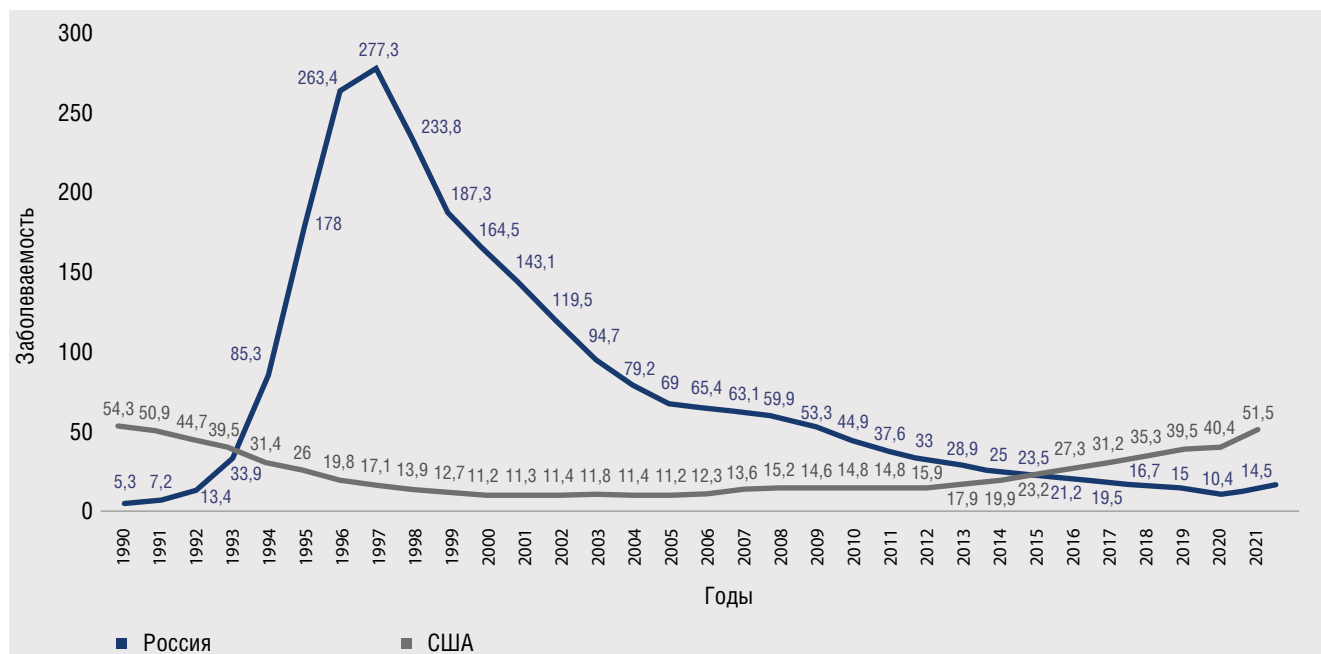


Рис. 4. Заболеваемость сифилисом в РФ и США в период с 1990 по 2021 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)

Fig. 4. The incidence of syphilis in Russian Federation and in the USA between 1990 and 2021 (number of annual cases per 100,000 population)

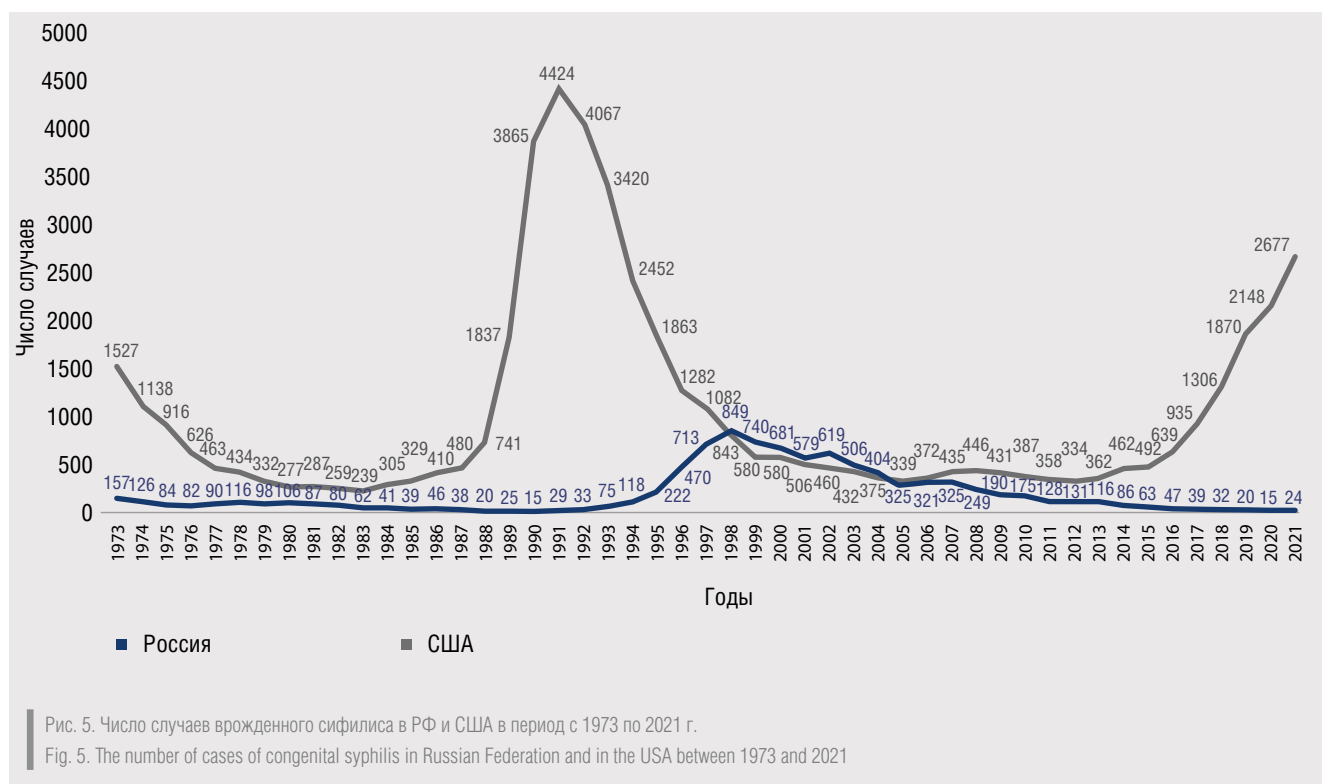


Рис. 5. Число случаев врожденного сифилиса в РФ и США в период с 1973 по 2021 г.
 Fig. 5. The number of cases of congenital syphilis in Russian Federation and in the USA between 1973 and 2021

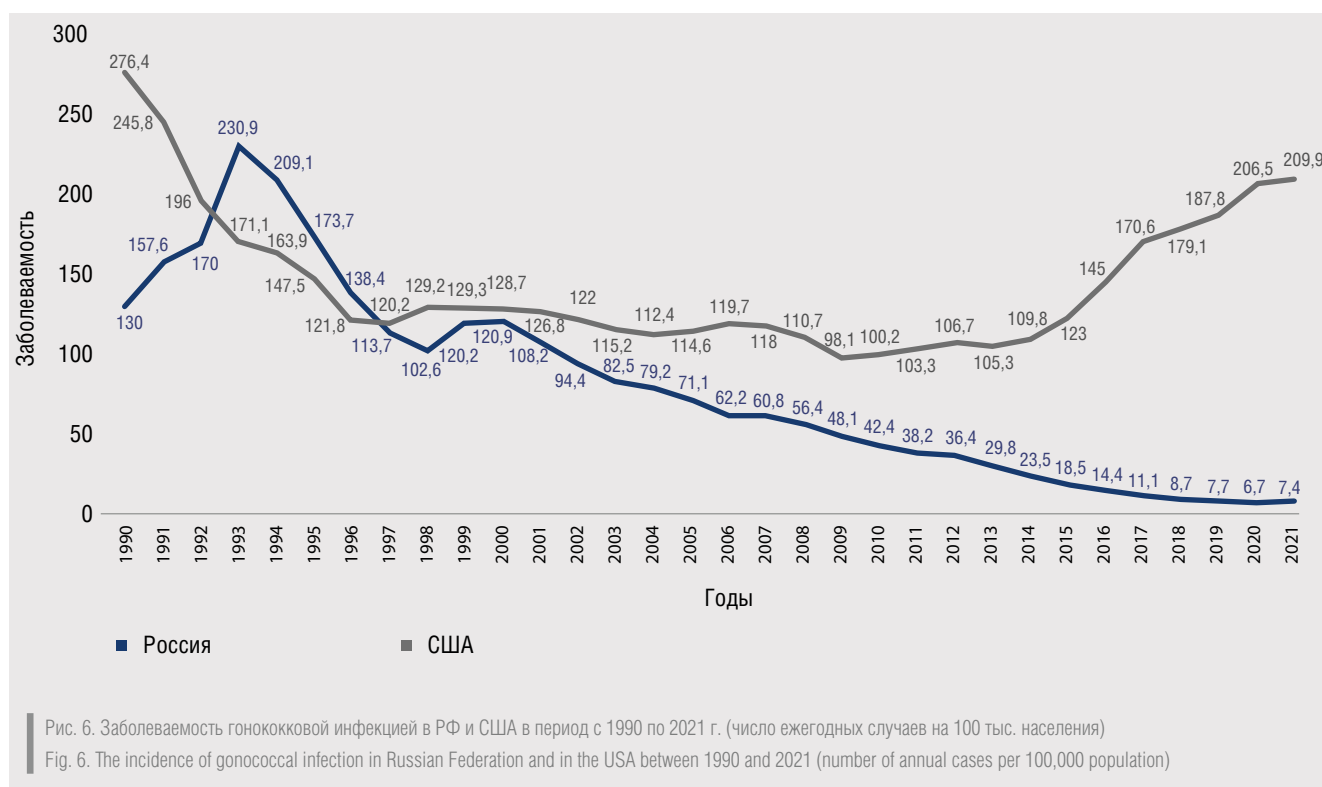


Рис. 6. Заболеваемость гонококковой инфекцией в РФ и США в период с 1990 по 2021 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)
 Fig. 6. The incidence of gonococcal infection in Russian Federation and in the USA between 1990 and 2021 (number of annual cases per 100,000 population)

молекулярно-биологические технологии, а в России применение этих методов доступно не везде и не обеспечивается программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи.

С сожалением можно констатировать, что до сих пор ни одна из разрабатываемых и проводимых про-

грамм ограничения распространения ИППП не привела к элиминации этих инфекций из популяции. И дело не только в недостатке финансирования (превентивные программы, к сожалению, нигде не получали достаточного финансирования), но также и в том, что социальная составляющая этих программ, направленная

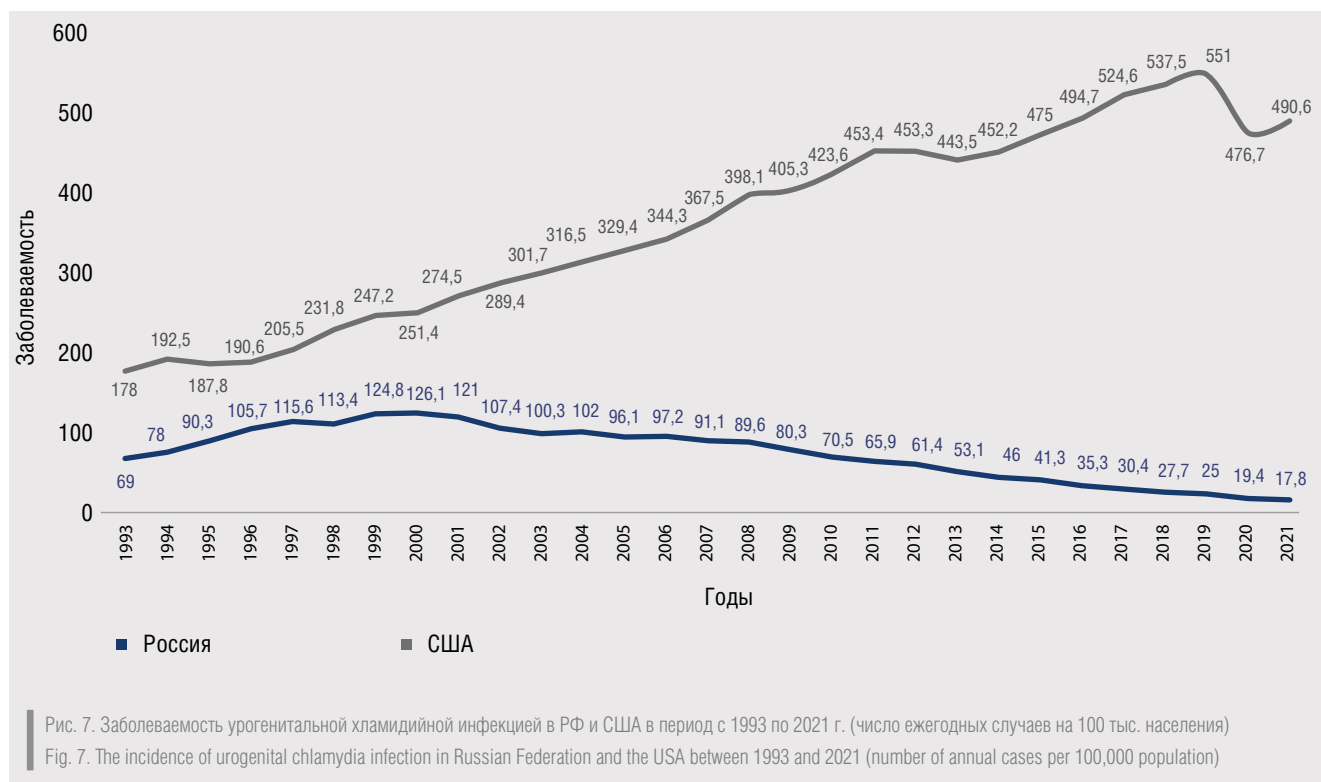


Рис. 7. Заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией в РФ и США в период с 1993 по 2021 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)
 Fig. 7. The incidence of urogenital chlamydia infection in Russian Federation and the USA between 1993 and 2021 (number of annual cases per 100,000 population)

на повышение информированности представителей групп риска в вопросах ИППП, формирование мотивации к здоровьесберегающему поведению и выработку навыков коммуникации с партнерами относительно защищенного секса, всегда сталкивалась с серьезным сопротивлением со стороны определенной части общества во всех странах, так как воспринималась либо как попытка ограничения неких «свобод», либо как привитие обществу «чуждых» идей и т. п. При этом аргументы медицинские, научные заглушались хором голосов, обвиняющих оппонентов сразу же в попытке переноса «чуждой идеологии» и отнюдь не желающих руководствоваться соображениями эпидемиологической безопасности реального государственного масштаба.

На фоне общего снижения заболеваемости, наблюдавшегося в России с 1998 по 2020 г., установилась негативная тенденция к росту доли скрытых (рис. 8) и поздних форм сифилиса (рис. 9) в общей структуре заболеваемости, числа случаев нейросифилиса, особенно позднего (рис. 10), и позднего кардиоваскулярного сифилиса (рис. 11) [1–11]. Для сравнения: в период 1979–1989 гг. в России число зарегистрированных случаев позднего сифилиса сердечно-сосудистой системы варьировало от 18 до 20, позднего нейросифилиса — от 46 до 89 случаев, а их доля в общей структуре заболеваемости не превышала 0,16 и 0,9% соответственно. В 2009–2019 гг. ежегодное число зарегистрированных случаев позднего кардиоваскулярного сифилиса варьировало от 21 до 184, позднего нейросифилиса — от 504 до 1263, а доля этих клинических форм сифилиса возросла до 0,7 и 5,0% соответственно. Таким образом, сравнивая период относительно спокойной эпидемической ситуации в стране в 2009–2019 гг. со столь же благополучными 1979–1989 гг., мы можем отметить не-

типичный более чем девятикратный рост числа случаев кардиоваскулярного сифилиса (с 20 до 184 случаев) и почти четырнадцатикратный — нейросифилиса (с 89 до 1229 случаев).

Проблема сифилиса и других ИППП тесно связана с целым комплексом проблем репродуктивного здоровья. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сифилис во время беременности ежегодно становится причиной более чем 300 000 случаев смерти плода и новорожденных, а еще 215 000 грудных детей подвергаются риску гибели в раннем возрасте [43]. Гонококковая инфекция и урогенитальный хламидиоз являются причинами бесплодия в значительном проценте случаев. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска ежегодно приводит к 530 000 случаев цервикального рака и 264 000 случаев смерти, вызванных этим онкологическим заболеванием [43]. Малосимптомное и бессимптомное течение ИППП — одна из основных причин несвоевременного обращения за медицинской помощью, приводящая к серьезным осложнениям со стороны репродуктивной системы: у женщин — к воспалительным заболеваниям органов малого таза, развитию эктопической беременности, трубному бесплодию, у мужчин — к орхитам, эпидидимитам, простатитам. Все вышеперечисленные заболевания нередко являются первопричиной нарушения репродуктивной функции. Ежегодно в европейских странах регистрируется около миллиона случаев сальпингитов, 10% из которых приводят к бесплодию. При этом около 600 тысяч случаев сальпингитов ассоциировано с хламидийной инфекцией, а каждый новый эпизод заболевания увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [44]. В исследовании, посвященном анализу

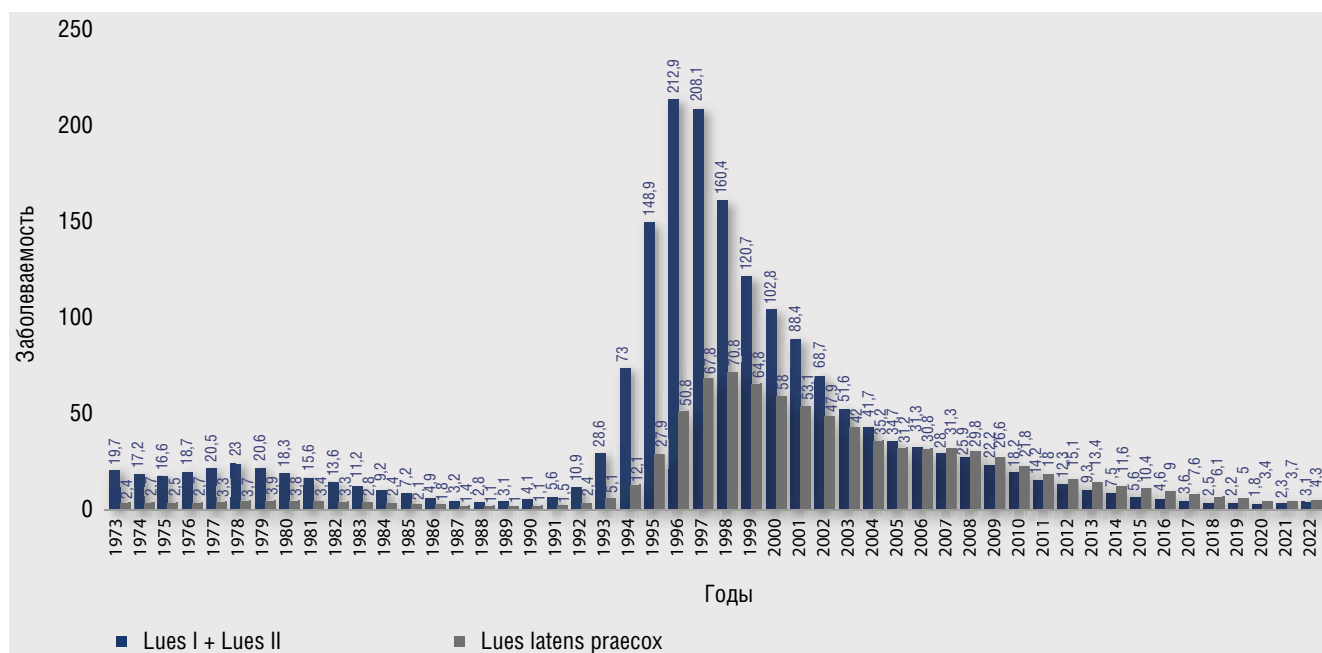


Рис. 8. Заболеваемость ранними манифестными формами сифилиса (первичным и вторичным) и ранним скрытым сифилисом в РФ в период с 1973 по 2022 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)

Fig. 8. The incidence of early manifest forms of syphilis (primary and secondary) and early latent syphilis in Russian Federation between 1973 and 2022 (annual cases per 100,000 population)

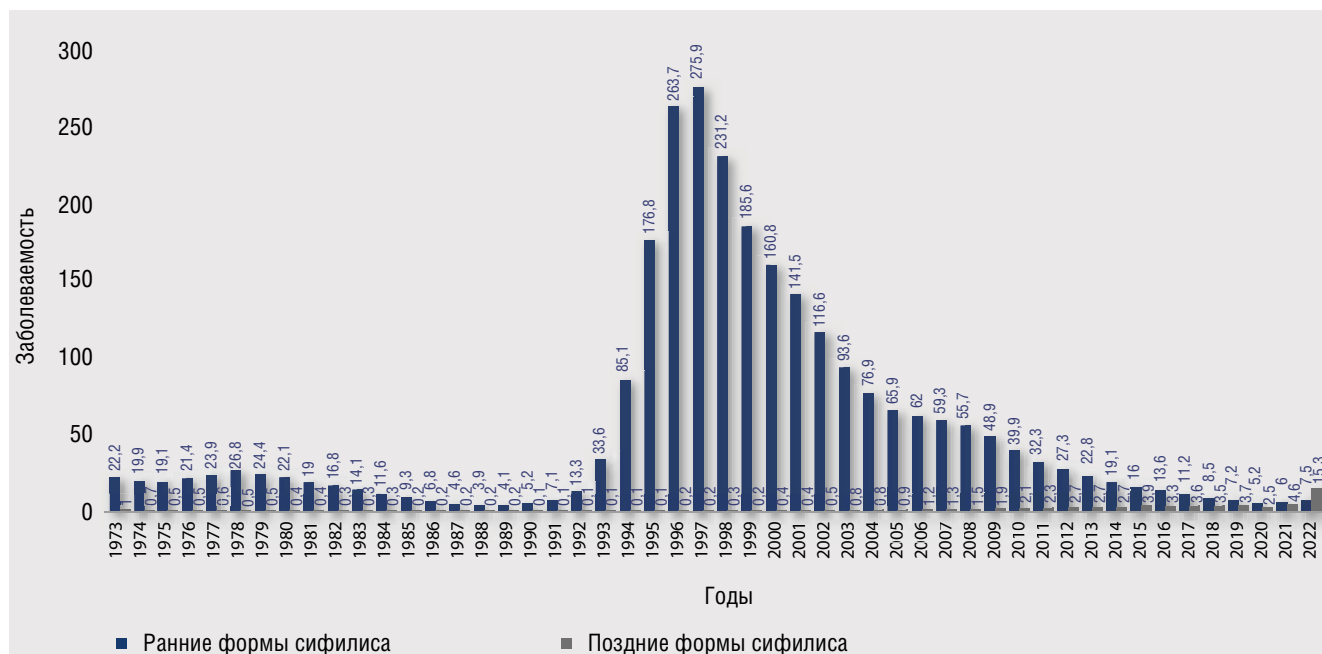
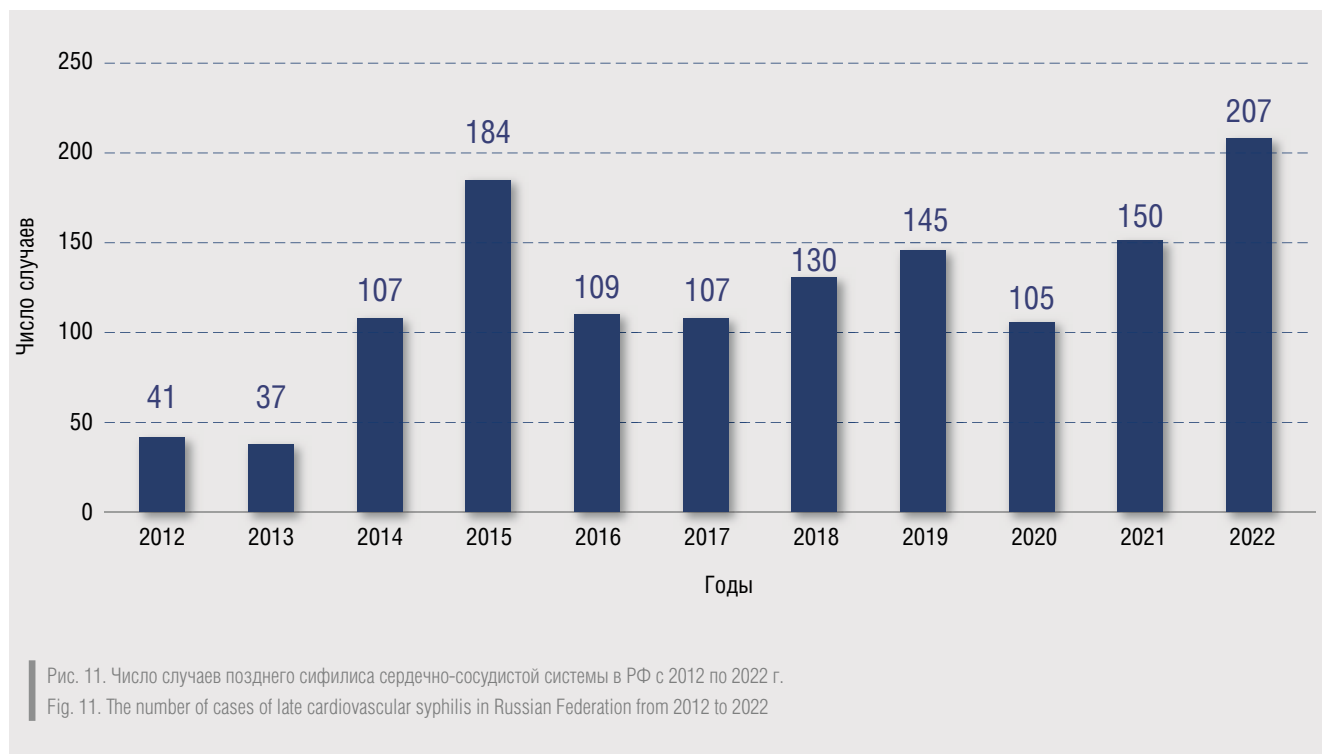
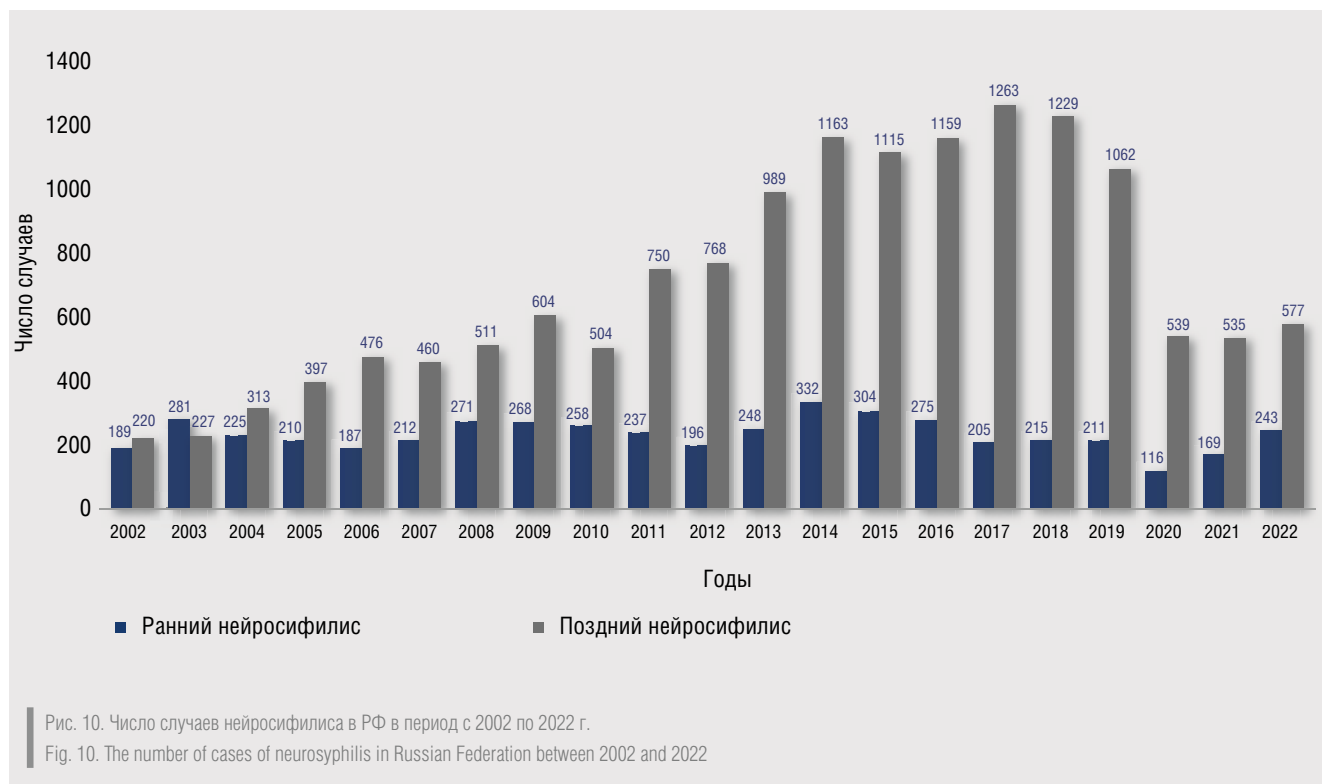


Рис. 9. Заболеваемость ранними и поздними формами сифилиса в РФ в период с 1973 по 2022 г. (число ежегодных случаев на 100 тыс. населения)

Fig. 9. The incidence of early and late forms of syphilis in Russian Federation between 1973 and 2022 (number of annual cases per 100,000 population)

показателей заболеваемости ИППП, воспалительными заболеваниями органов малого таза и бесплодием в Российской Федерации и в ее субъектах, было установлено, что заболеваемость ИППП в группе

женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) является одним из основных факторов, способствующих и предопределяющих развитие состояний, ведущих к развитию ВЗОМТ. В наибольшей степени уровень



заболеваемости ВЗОМТ и женским бесплодием коррелировал с уровнем заболеваемости урогенитальным хламидиозом и гонококковой инфекцией [45].

Продолжающийся рост заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в России также тесно взаимосвязан с заболеваемостью ИППП: многочис-

ленные исследования, проведенные в различных странах, доказали, что наличие ИППП в 5–10 раз увеличивает вероятность как приобретения, так и передачи ВИЧ при незащищенном половом контакте (эпидемиологический синергизм) [46]. С одной стороны, ИППП повышают восприимчивость к заражению ВИЧ за счет

нарушения целостности слизистой оболочки половых путей и привлечения клеток воспаления, которые и являются мишенью для вируса [47]. С другой стороны, на фоне сопутствующих ИППП увеличивается вирусосыделение у инфицированных лиц, то есть они становятся более заразными для своих партнеров [46, 47]. Наибольший риск заражения ВИЧ возникает при генитальном герпесе и сифилисе [47–49], сопровождающихся мокнущими, кровотокающими высыпаниями в области гениталий. Даже субклиническая (наиболее частая) форма инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), ассоциирована с повышенной восприимчивостью к заражению ВИЧ, а также с усиленной репликацией вируса в слизистой оболочке и повышением уровня вирусной РНК в сыворотке ВИЧ-инфицированных [48]. «Неязвенные» ИППП (хламидиоз, гонорея, трихомониаз) и бактериальный вагиноз в силу малосимптомной персистенции и большей распространенности в популяции также вносят существенный вклад в расширение эпидемии ВИЧ-инфекции [49].

Идеальное, быстрое и надежное с точки зрения эпидемиологии решение проблемы сифилиса и других ИППП — прерывание эпидемических цепочек распространения инфекций — оказывается нереализуемым в полном объеме, так как половой путь передачи невозможно по понятным причинам реально контролировать/регулировать. Именно поэтому другие составляющие программ профилактики — раннее выявление, эффективное лечение, коррекция поведения — играют такую важную роль, и их разработка имеет принципиальное, государственное значение, особенно при ответственном осознании обществом влияния сифилиса и других ИППП на решение важных задач сохранения репродуктивного здоровья нации.

Нельзя не отметить, что и в ЦНИКВИ/ГНЦДК, и в регионах России дерматовенерологи понимали важность и необходимость разработки программ профилактики сифилиса и других ИППП. В частности, достаточно широкомасштабное клинико-эпидемиологическое исследование ИППП в различных группах населения было проведено в 1998–2004 гг. в Новосибирске [50, 51], серия когортных исследований, направленных на разработку адресных программ профилактики ВИЧ и ИППП в группах ПИН и пациентов венерологического отделения КВД — в 2000–2012 гг. в Санкт-Петербурге [23, 39, 40]. В фокусе внимания при разработке превентивных вмешательств находились представители социально уязвимых групп населения — лица, склонные к рискованному поведению, не желающие или не имеющие возможности снизить риск и получить доступ к качественной медицинской помощи. Было показано, что наибольшая эффективность профилактических вмешательств достигается в том случае, если они являются:

- направленными на предупреждение заражения (первичную профилактику);
- поведенческими (нацелены на изменение поведения, способствующего заражению);
- адресными (ориентированы на применение в конкретных субпопуляциях повышенного поведенческого риска);
- теоретически обоснованными (базируются на общепризнанных научных концепциях коррекции поведения);

- мультидисциплинарными (предусматривают участие и тесное взаимодействие команды специалистов различного профиля в ведении одного пациента);
- пациент-центрированными (учитывают интересы, особенности и потребности конкретного представителя целевой группы и предусматривают индивидуальную стратегию и тактику его сопровождения);
- адаптированными к социально-экономическим, культурно-историческим, религиозным особенностям сообщества, в котором будут применяться [30].

Проведенные исследования создали методологическую и практическую основу для разработки комплексной всеобъемлющей программы профилактики ИППП в государственном масштабе. Всероссийская превентивная программа должна осуществляться на разных уровнях — страны, региона, города — и объединять усилия и меры, предпринимаемые не только Министерством здравоохранения РФ, но и другими министерствами и ведомствами, ответственными за свои области и направления.

В связи с высоким уровнем заболеваемости ИППП в России в 2002 г. была принята к реализации Подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 гг.)», которая продолжилась и в 2007–2012 гг. (Подпрограмма «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012)»). Задачи подпрограмм включали реализацию мероприятий, направленных не только на повышение качества и доступности медицинской помощи больным ИППП, но и на профилактику их распространения, в том числе:

- совершенствование методов профилактики ИППП, включая разработку информационных материалов и образовательных программ для населения;
- разработку и внедрение современных методов диагностики, лечения и реабилитации при ИППП;
- совершенствование системы мониторинга устойчивости возбудителей ИППП к применяемым лекарственным препаратам;
- совершенствование качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП;
- строительство и реконструкцию специализированных медицинских учреждений и оснащение медицинской техникой и изделиями медицинского назначения учреждений государственной и муниципальной систем здравоохранения, а также оказывающих медицинскую помощь федеральных учреждений, подведомственных ФСИН.

Несмотря на высокий уровень заболеваемости ИППП среди несовершеннолетних в 1990–2000-х гг., в Российской Федерации практически отсутствовали разработанные на федеральном уровне профилактические программы, направленные на мотивацию молодежи к сохранению репродуктивного здоровья, а также система оказания специализированной медицинской помощи подросткам с ИППП. С начала 1990-х гг. общественные российские и зарубежные организации проводили единичные профилактические программы, в основном направленные на использование методов

барьерной контрацепции, но проведенные эпидемиологические исследования показали недостаточную эффективность данного метода профилактической работы. Основной целью разрабатываемых программ по профилактике ИППП должна была являться пропаганда сексуальной культуры, направленная на снижение числа сексуальных партнеров и формирование ответственного отношения к своему репродуктивному здоровью и здоровью полового партнера. Для внедрения программ профилактики ИППП должна была быть интегрирована деятельность врачей-дерматовенерологов, представителей систем образования и оказания социально-психологической помощи детям и подросткам.

В 2004–2011 гг. в рамках реализации мероприятий федеральных целевых программ была организована деятельность специализированных подростковых центров профилактики и лечения ИППП в 65 субъектах Российской Федерации, в которых был реализован комплексный подход, включающий не только организацию лечебно-диагностической помощи несовершеннолетним, в том числе беспризорным, но и психолого-социальную поддержку, проведение социально-психологической реабилитации молодежи из групп риска по ИППП, а также организацию первичной и вторичной профилактики ИППП среди несовершеннолетних. Благодаря созданию и внедрению в регионах Российской Федерации современной модели оказания специализированной помощи молодежи удалось достичь стандартизации оказания медицинской помощи детям и подросткам с урогенитальными инфекционными заболеваниями. Итогом реализации мероприятий Программы явились стабилизация эпидемиологической ситуации, связанной с распространением ИППП в России, и снижение заболеваемости ИППП среди подростков. Так, с начала реализации программы в 2004 г. и к моменту ее окончания удалось снизить уровень заболеваемости сифилисом среди подросткового населения с 86,7 до 35,2 случая на 100 000 населения, гонококковой инфекцией — с 70,2 до 28,5 случая на 100 000 населения.

В области профилактики сифилиса основную роль в своевременном прерывании эпидемической цепочки, проведении эффективной терапии и предупреждении развития поздних форм заболевания играет серологический скрининг, направленный на максимально раннее выявление пациентов, особенно со скрытыми формами сифилиса — наиболее опасными в эпидемиологическом плане как источники заражения новых лиц и потенциальный источник формирования висцеральных поражений и сифилиса нервной системы. Еще в 1961 г. Главным государственным санитарным инспектором СССР была утверждена инструкция по проведению обязательных профилактических медицинских обследований у лиц декретированных профессий. Исходя из данного документа, работники должны были проходить осмотр у врача-дерматовенеролога и лабораторные обследования на венерические заболевания в кожно-венерологических учреждениях 4 раза в год с интервалом 3 месяца. В результате таких обследований выявляли до 81% всех случаев сифилиса. В 1987 г. в период низкой заболеваемости сифилисом (5,1 случая на 100 тыс. населения) медосмотры для декретированных контингентов населения стали обяза-

тельными один раз в 6–12 месяцев (по Инструкции об обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских обследованиях, утвержденной Главным государственным санитарным врачом СССР 24 декабря 1987 г. № 4538-87), в результате чего доля больных сифилисом, выявленных при медосмотрах, начала снижаться и в 1992 г. составила 66%. На фоне развивающейся эпидемии сифилиса Минздравом РФ был издан приказ № 286 от 7 декабря 1993 г., регламентирующий проведение осмотров на ИППП на базе кожно-венерологических учреждений, что позволило обеспечить преемственность между кабинетами медосмотров и лечебными подразделениями специализированной службы. В настоящее время проведение медицинских осмотров регламентируется приказом Минздрава РФ № 29н от 28 января 2021 г. (ранее — приказом Минздрава РФ № 302н от 12 апреля 2011 г.), который предусматривает обследование на сифилис один раз в 12 месяцев. При этом доля больных сифилисом, выявленных при всех видах медосмотров, не превышает 10% (без учета мигрантов). Отметим также, что в 1990-е гг. началось реформирование системы здравоохранения с образованием частных медицинских организаций, в том числе по оказанию услуг медицинского осмотра работников. В силу территориальной доступности, финансовой выгоды и быстроты получения результатов обследования значительная часть представителей декретированных контингентов прибегает к услугам именно частных медицинских организаций. Проведение медицинского освидетельствования иностранцев в настоящее время регламентировано положениями Федерального закона № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» от 25 июля 2002 г.

Положениями ч. 9 ст. 13.3 Федерального закона № 115-ФЗ высшие исполнительные органы государственной власти субъектов Российской Федерации наделены полномочиями по установлению перечня медицинских организаций, уполномоченных на проведение соответствующего медицинского освидетельствования. Во многих регионах в такие перечни включены частные медицинские организации, в которых диагностика и терапия сифилиса нередко проводятся формально. При этом эпидемиологический контроль за распространением сифилиса и последующий клинико-серологический контроль (через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения) не проводятся вовсе.

Общеизвестно, что правильная и своевременная диагностика и эффективная терапия могут выполняться только хорошо подготовленным специалистом. Учитывая полиорганность поражений при сифилисе, неспецифичность многих клинических проявлений, протекающих под маской других заболеваний, многовекторность негативного влияния сифилиса на показатели здоровья человека, знания об этом заболевании необходимы врачам практически всех специальностей. Именно поэтому изучение сифилиса включено в Государственный образовательный стандарт подготовки студентов. Система последипломного образования на уровне базовой подготовки специалистов в ординатуре предполагает подробное изучение вопросов сифилидологии лишь при обучении ординаторов по дерматовенерологии, однако при подготовке специалистов иных профилей эти во-

просы практически не освещаются либо излагаются фрагментарно в рамках краткосрочных (и необязательных) курсов для других специальностей, проводимых на кафедрах дерматовенерологии. В ближайшее время необходимо принять решение об обязательности изучения вопросов диагностики и лечения сифилиса и других ИППП врачами смежных специальностей, скорректировать рабочие программы циклов обучения врачей в системе НМО.

Высказываемое некоторыми специалистами (к сожалению, даже дерматовенерологами) отношение к сифилису как к редкому или даже «орфанному» заболеванию, снижение в целом «сифилитической настороженности», системная заикленность на МКБ-10, а теперь и МКБ-11, привели к тому, что современные дерматовенерологи зачастую не могут правильно сформулировать клинический диагноз, не знают особенностей и методов диагностики специфических поражений нервной системы, органов зрения, внутренних органов, не умеют правильно трактовать результаты серологических реакций. Это приводит к позднему выявлению сифилиса и его прогрессированию вплоть до тяжелых инвалидизирующих вариантов поражения. Вероятно, было бы целесообразно увеличить количество учебных часов, отведенных на изучение ИППП студентами (возможно, с выделением венерологии в отдельную дисциплину с 1–1,5 зачетными единицами), ординаторами, проводить тематические циклы по сифилидологии и ИППП для врачей-дерматовенерологов в рамках НМО. В программах подготовки врачей — не венерологов также следовало бы предусмотреть более подробное изучение проблем нейросифилиса, офтальмосифилиса, кардиоваскулярного сифилиса.

С момента открытия пенициллина в середине XX в. до сих пор не появилось ни одного более активного противосифилитического препарата, а достоверных случаев формирования резистентности *Tr. pallidum* не описано. Все используемые препараты резерва (более дорогостоящие!) менее эффективны в сравнении с пенициллином, особенно при лечении поздних форм сифилиса. При этом самый дешевый и самый эффективный на сегодняшний день препарат для лечения сифилиса — водорастворимый пенициллин и его пролонгированные варианты — фактически стал труднодоступен для закупки медицинскими учреждениями, хотя и может производиться практически в любых необходимых количествах на предприятии в г. Кургане. Основной причиной сложившейся ситуации является нежелание компаний — производителей бензилпенициллина выпускать препарат в промышленных объемах в связи с низкой предельной отпускной ценой на него при относительно высокой себестоимости. Сравнительный анализ существующих в настоящее время в мире рекомендаций по лечению сифилиса показывает, что именно пенициллин является основным и самым эффективным препаратом, а применение иных лекарственных средств допустимо лишь в случае непереносимости препаратов пенициллина [52–54]. Практикуемое в последние десятилетия — и только в нашей стране! — внедрение в клиническую практику лечения сифилитической инфекции менее эффективных и более дорогих препаратов по сути своей является снижением качества оказываемой медицинской помощи, а неудачи лечения такими препаратами проявляются развитием скрытых и поздних форм сифили-

са, лечение которых является и более сложным, и более дорогим по выполнению процессом.

Исторический опыт показал жизнеспособность и эффективность диспансерного принципа организации работы дерматологической службы, прежде всего в области ведения пациентов с сифилисом и другими ИППП. Именно укрепление диспансерного подхода позволит и в дальнейшем поддерживать высокое качество оказания специализированной медицинской помощи. Прием дерматолога в кабинете при поликлинике — не лучшая форма получения дерматовенерологической помощи как в плане ее доступности для пациентов с ИППП, в том числе с сифилисом, так и в плане качества.

Именно дерматовенерологическая служба, с учетом имеющегося опыта, подготовленных кадров, широты охвата населения в регионах и доступности, должна стать основой и координатором развития системы раннего выявления и профилактики сифилиса и других ИППП, но с обязательным, скоординированным конкретными организационными решениями участием всех смежных специалистов. При этом не вызывает сомнения целесообразность сохранения и укрепления системы КВД, расширения их функций в части вопросов охраны репродуктивного здоровья, введение в штат КВД необходимых смежных специалистов по этим вопросам, возможно, формирование специализированных отделений репродуктивного здоровья. Именно на базе КВД логично вместе со всеми заинтересованными участниками формировать постоянную целенаправленную профилактическую работу с населением по вопросам ИППП, в том числе сифилиса, репродуктивного здоровья. Положительный опыт работы в этих направлениях центров специализированной медицинской помощи, созданных в некоторых регионах России именно на базе КВД, мы в настоящее время видим. Участие в работе таких центров врачей смежных специальностей способствует расширению спектра, повышению качества и доступности специализированной медицинской помощи.

Отдельного внимания заслуживает рост числа случаев сифилиса, выявляемых у иностранных граждан — мигрантов. Если до периода эпидемии новой коронавирусной инфекции в стране темпы снижения заболеваемости сифилисом составляли в среднем 11% в год, то в 2021 г. впервые за долгое время был зарегистрирован рост данного показателя на 39,4%, а в 2022 г. — на 30,3%. Таким образом, за 2021–2022 гг. суммарный прирост показателя заболеваемости сифилисом в целом по стране составил +69,7%, что во многом обусловлено увеличением данного показателя среди иностранных граждан (с 2801 случая в 2020 г. до 12 748 случаев в 2022 г.). В 2022 г. доля иностранцев среди всех впервые выявленных пациентов с сифилисом достигла 45,9%. Среди граждан Российской Федерации в 2021 г. также был зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом на 8,2% (с 8,5 случая в 2020 г. до 9,2 — в 2021 г.). В 2022 г. заболеваемость сифилисом составила 10,3 случая на 100 тыс. населения, но она продолжает оставаться ниже уровня доковидного периода с сохранением общей тенденции к снижению на 13,4% ежегодно. Учитывая законы эпидемического процесса, мы можем в ближайшие годы ожидать и роста заболеваемости сифилисом среди граждан Российской Федерации, что требует непрерывного мониторинга сложившейся ситуации. Конечно же, эти вопросы подлежат прежде всего тщательному обсуждению и оценке

со стороны дерматовенерологической службы, смежных специалистов, организаторов здравоохранения.

Исходя из вышеизложенного, считаем необходимой и безотлагательной задачей в настоящее время разработку государственной междисциплинарной программы по вопросам эпидемиологического мониторинга, повышения качества диагностики и эффективности терапии, а также профилактики распространения сифилиса и других ИППП, контроля за факторами, негативно влияющими на репродуктивное здоровье нации. Такая программа должна быть междисциплинарной, постоянно действующей, иметь устойчивое государственное финансирование (федеральное и региональное), критерии оценки эффективности, стать прочной постоянной основой для формирования не только вертикальных, но и горизонтальных связей между участниками ее исполнения. В качестве ее составных частей/направлений могут быть предложены следующие:

- разработка междисциплинарной системы комплексного статистического мониторинга заболеваний, влияющих на репродуктивное здоровье населения, данные которой должны быть доступны для специалистов;
- организация постоянного междисциплинарного взаимодействия по профилактике врожденного сифилиса [55];
- разработка и совершенствование методов лабораторной диагностики, четких алгоритмов серодиагностики и терапии ИППП, в том числе сифилиса;
- устойчивое обеспечение лечебных учреждений препаратами пенициллина для лечения сифилиса;
- разработка и внедрение постоянно действующей системы профилактики ИППП, в том числе сифилиса, среди уязвимых групп населения (подростки, беременные, наркопотребители, ВИЧ-инфицированные и др.);
- совершенствование системы профилактических медицинских осмотров населения с регулярным пересмотром контингентов лиц в зависимости от эпидемиологической ситуации;
- совершенствование системы скрининга на сифилис и ВИЧ (все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы на сифилис, и наоборот);
- совершенствование мер эпидемиологического контроля ИППП среди мигрантов;
- проведение широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований сифилиса, а также исследований, направленных на оценку эффективности терапии, в том числе антибиотиками резерва;
- разработка и внедрение в систему высшего медицинского образования циклов изучения ИППП, в том числе сифилиса; в систему НМО — обязательных для врачей курсов и циклов подготовки по вопросам диагностики сифилиса, ведения пациентов с различными его проявлениями врачами разных специальностей, взаимосвязи репродуктивного здоровья, сифилиса и других ИППП.

В связи с распространенностью случаев сифилиса среди мигрантов представляется целесообразным:

1. Предусмотреть сокращение сроков, в течение которых иностранцы, прибывшие в Российскую Федерацию, обязаны пройти:

- медицинское освидетельствование (например, до 7 календарных дней со дня въезда в Российскую Федерацию);
- повторное медицинское освидетельствование (предусмотрев обязанность его прохождения в той же медицинской организации).

2. Ограничить возможность прохождения медицинского освидетельствования иностранцев на наличие или отсутствие у них сифилиса (и соответствующего лечения с последующим клинико-серологическим наблюдением) только медицинскими организациями государственной формы собственности.

3. Установить обязанность въезжающих на территорию Российской Федерации членов семей иностранцев, у которых выявлен сифилис, пройти медицинское освидетельствование в соответствующих медицинских организациях.

4. Сократить сроки депортации иностранцев, страдающих сифилисом, в случае их отказа от прохождения специфического лечения и клинико-серологического наблюдения.

5. Усилить контроль за обследованием на сифилис иностранцев из стран с повышенным уровнем заболеваемости сифилисом.

6. Включить в создаваемый Минздравом России Федеральный регистр инфекционных заболеваний раздел по сифилису.

7. Обеспечить доступность (ценовую и ассортиментную) лекарственных препаратов для лечения больных сифилисом (прежде всего водорастворимыми и пролонгированными формами пенициллина, а также отдельными антибиотиками группы резерва, эффективными при данной инфекции).

Заключение

Не вызывает сомнения актуальность и необходимость неотложного принятия в нашей стране эффективных мер по ограничению заболеваемости инфекциями с половым путем передачи, заражение которыми определяется почти исключительно поведенческими факторами, которые оказывают прямое и опосредованное влияние на репродуктивное здоровье, распространяются во всех группах населения, зачастую имеют скрытое течение с исходом в инвалидизирующие формы поражений нервной системы, органов зрения, сердечно-сосудистой системы. Разработка и внедрение постоянно действующей Государственной междисциплинарной программы, направленной на решение вопросов мониторинга, контроля, диагностики, лечения, профилактики ИППП, в том числе сифилиса, контроль за факторами, негативно влияющими на репродуктивное здоровье нации, будет действенным инструментом решения проблем, освещенных в этой публикации. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы. Вестник дерматологии и венерологии. 2004;(2):4–11 [Kubanova AA, Tikhonova LI. Dermatovenerology in Russia. Reality and prospects. Vestnik dermatologii i venerologii. 2004;(2):4–11. (In Russ.)]
2. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений (2008–2009 гг.): (статистические материалы). М.: 2010. 149 с. [Zabolevaemost', resursy i dejatel'nost' dermatovenerologicheskikh uchrezhdenij (2008–2009 gg.): (statisticheskie materialy). (Morbidity, resources and activities of dermatovenerological institutions (2008–2009): (statistical materials).) Moscow; 2010. 149 p. (In Russ.)]
3. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2009–2010 годы: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2011. 105 с. [Resursy i dejatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdenij. Zabolevaemost' za 2009–2010 gody: statisticheskie materialy. (Resources and activities of skin and venereological institutions. Morbidity in 2009–2010: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2011. 105 p. (In Russ.)]
4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2013. 220 с. [Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2013. 220 p. (In Russ.)]
5. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2015. 213 с. [Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2015. 213 p. (In Russ.)]
6. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2016. 212 с. [Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2016. 212 p. (In Russ.)]
7. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2015–2016 годы: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2017. 210 с. [Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi za 2015–2016 gody: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases for 2015–2016: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2017. 210 p. (In Russ.)]
8. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2016–2017 годы: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2018. 213 с. [Aleksandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2016–2017 gody: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2016–2017: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2018. 213 p. (In Russ.)]
9. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2017–2018 годы: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2019. 208 с. [Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi za 2017–2018 gody: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases for 2017–2018: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2019. 208 p. (In Russ.)]
10. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2018–2019 годы: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2020. 213 с. [Aleksandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2018–2019 gody: statisticheskie materialy. (Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. Incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2018–2019: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohranenija; 2020. 213 p. (In Russ.)]

11. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):18–33 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2019–2021 in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(5):18–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1337
12. Степаненко В.И., Коляденко В.Г., Глухенький Б.Т. Сифилис в Российской империи. Заболеваемость и борьба с сифилисом в Советском Союзе и Украине. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2003;(2):77–82 [Stepanenko VI, Koljadenko VG, Glukhen'kij BT. Syphilis in the Russian Empire. Incidence and control of syphilis in the Soviet Union and Ukraine. Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2003;(2):77–82. (In Russ.)]
13. Белова-Рахимова Л.В., Прохоренков В.И., Гузей Т.Н. Пути развития венерологии в России и СССР (1950–1959). Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(2):141–147 [Belova-Rahimova LV, Prohorenkov VI, Guzej TN. Trends in Russian and USSR venerology development (1950–1959). Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;(2):141–147. (In Russ.)]
14. Студницын А.А., Туранов Н.М. О мероприятиях по ликвидации заразных форм сифилиса в СССР. Вестник дерматологии и венерологии. 1962;(11):3–7 [Studnicyn AA, Turanov NM. On measures to eliminate infectious forms of syphilis in the USSR. Vestnik dermatologii i venerologii. 1962;(11):3–7. (In Russ.)]
15. Привалова Н.К., Тихонова Л.И. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемической ситуации. Инфекции, передаваемые половым путем. 2000;(5):35–40 [Pryvalova NK, Tihonova LI. Syphilis incidence in the Russian Federation: analysis of trends and forecast of the development of the epidemic situation. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 2000;(5):35–40. (In Russ.)]
16. Колокольчикова Р.С. Обострение эпидемической обстановки по «галльской болезни» на Европейском Севере России в конце 1960-х — начале 1980-х годов: исторический опыт борьбы с инфекцией. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Гуманитарные и социальные науки». 2019;(4):16–25 [Kolokol'chikova RS. The aggravation of the epidemic situation due to the "Galic disease" in the European North of Russia in the late 1960s — early 1980s: historical experience in the fight against infection. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Serija "Gumanitarnye i social'nye nauki". 2019;(4):16–25. (In Russ.)] doi: 10.17238/issn2227-6564.2019.4.16
17. Яцуха М.В., Козырева Л.Т., Бобкова И.Н., Аверина В.И. Сифилитическая инфекция в России в период бурного развития и угасания эпидемического процесса. Инфекции, передаваемые половым путем. 2002;(1):41–43 [Jacuha MV, Kozyreva LT, Bobkova IN, Averina VI. Syphilitic infection in Russia in the period of rapid increase and decrease of the epidemic process. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 2002;(1):41–43. (In Russ.)]
18. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современный сифилис: эпидемиологические тенденции и достижения в области изучения *Treponema pallidum*. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;(1):84–87 [Krasnosel'skikh TV, Sokolovskij EV. Modern syphilis: epidemiological trends and achievements in the study of *Treponema pallidum*. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2010;(1):84–87. (In Russ.)]
19. Гракович Р.И., Милич М.В., Куликова Н.П. Опыт применения математического анализа для прогнозирования заболеваемости различными формами сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 1987;(8):36–41 [Grakovich RI, Milich MV, Kulikova NP. Experience in the use of mathematical analysis to predict the incidence of infectious forms of syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1987;(8):36–41. (In Russ.)]
20. Александров М.В., Пирятинская В.А., Соколовский В.В. Циклический характер заболеваемости сифилисом и неспецифическая резистентность макроорганизма. Вестник дерматологии и венерологии. 1997;(3):48–51 [Aleksandrov MV, Pirjatinskaja VA, Sokolovskij VV. Cyclical nature of the syphilis incidence and nonspecific resistance of the microorganism. Vestnik dermatologii i venerologii. 1997;(3):48–51. (In Russ.)]
21. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации в период 2002–2012 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;89(6):24–31 [Kubanova AA, Melehina LE, Kubanov AA, Bogdanova EV. Incidence of congenital syphilis in Russian Federation in 2002–2012. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;89(6):24–31. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv574
22. Рахматулина М.Р., Мелехина Л.Е., Васильева М.Ю., Литвин О.Е. Показатели заболеваемости гонококковой инфекцией Российской Федерации в период с 1999–2009 годы. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(3):8–17 [Rahmatulina MR, Melehina LE, Vasil'ieva MJU, Litvin OE. Gonococcal infection incidence rate in the Russian Federation in 1999–2009. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011;87(3):8–17. (In Russ.)]
23. Красносельских Т.В., Шаболтас А.В., Веревочкин С.В., Козлов А.П. Поведенческие детерминанты риска заражения ВИЧ и инфекциями, передаваемыми половым путем, у потребителей инъекционных наркотиков. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12 «Психология, социология, педагогика». 2011;(1):255–267 [Krasnosel'skikh TV, Shaboltas AV, Verevochkin SV, Kozlov AP. Behavioural determinants of HIV and STI risk in injecting drug users. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Serija 12 "Psihologija, sociologija, pedagogika". 2011;(1):255–267. (In Russ.)]
24. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Коморбидность сифилиса и ВИЧ-инфекции: отрицательный эпидемиологический и клинический синергизм. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(3):7–16 [Krasnosel'skikh TV, Manasheva EB, Gezej MA. Syphilis and HIV comorbidity: negative clinical and epidemiologic synergy. VICH-infekcija i immunosupressii. 2018;10(3):7–16. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-16
25. Бородкина О.И. Социальный контекст эпидемии ВИЧ/СПИДа в России. Журнал исследований социальной политики. 2008;6(2):151–176 [Borodkina OI. The social context of the HIV/AIDS epidemic in Russia. Zhurnal issledovanij social'noj politiki. 2008;6(2):151–176. (In Russ.)]
26. Турсунов Р.А. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции, сочетанной с сифилисом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014;(4):26–28 [Tursunov RA. Features of the epidemiology of HIV infection associated with syphilis. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2014;(4):26–28. (In Russ.)]
27. Елькин В.Д., Коломойцев А.В., Снычева М.А. Случай сифилитической ресуперинфекции у ВИЧ-инфицированного. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;15(6):66–67 [El'kin VD, Kolomojcev AV, Snycheva MA. A case of syphilitic resuperinfection in a HIV-infected patient. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012;15(6):66–67. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv36795
28. Кулешов А.Н., Левощенко Е.П., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Сифилис и ВИЧ: случаи из практики. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017;(2):37–39 [Kuleshov AN, Levoshhenko EP, Sakanija LR, Korsunskaja IM. Syphilis and HIV: clinical case. Dermatologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2017;(2):37–39. (In Russ.)]
29. Чеботарёв В.В., Чеботарёва Н.В. Актуальность нового алгоритма лечения больных сифилисом. Альманах клинической медицины. 2007;(15):119–122 [Chebotarjov VV, Chebotarjova NV. The relevance of the new algorithm for the treatment of patients with syphilis. Al'manah klinicheskoi mediciny. 2007;(15):119–122. (In Russ.)]
30. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Стратегии и методологические основы профилактики инфекций, передаваемых половым путем,

в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;92(1):21–31 [Krasnosel'skikh TV, Sokolovskij EV. Strategies and methodological basics for prevention of sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016;92(1):21–31. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-1-21-31

31. Рахматулина М.Р. Новые подходы к оказанию специализированной дерматовенерологической помощи социально неблагополучным группам детей и подростков. Вестник дерматологии и венерологии. 2006;82(5):50–52 [Rahmatulina MR. New approaches to the provision of special dermatovenerological assistance to socially disadvantaged children and adolescents. Vestnik dermatologii i venerologii. 2006;82(5):50–52. (In Russ.)]

32. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Рахматулина М.Р. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2009;85(3):4–12 [Kubanova AA, Lesnaja IN, Kubanov AA, Frigo NV, Rotanova SV, Rahmatulina MR. Development of a new strategy for management of contagious sexually transmitted infections in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2009;85(3):4–12. (In Russ.)]

33. iMonitoring. (Accessed June 27, 2023). <https://www.iminf.ru>

34. Мавров Г.И., Нагорный А.Е., Кочетова Н.В. Анализ сексуальных сетей при инфекциях, передающихся половым путем, — новое направление исследований и практической деятельности. Дерматология та венерология. 2010;(2):18–29 [Mavrov GI, Nagornyj AE, Kochetova NV. Sexual network analysis in sexually transmitted infections — a new area of research and practice. Dermatologija ta venerologija. 2010;(2):18–29. (In Russ.)]

35. Струин Н.Л., Шубина А.С. Социальные инфекции у мигрантов, факторы, способствующие заболеваемости: обзор литературы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;(11):676–679 [Struin NL, Shubina AS. Social infections in migrants, factors contributing to morbidity: literature review. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2015;(11):676–679. (In Russ.)]

36. Рузиев М.М. Особенности распространения ВИЧ-инфекции, сифилиса и вирусного гепатита среди трудовых мигрантов Республики Таджикистан. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2016;(4):86–92 [Ruziev MM. The spread of HIV infection, syphilis and viral hepatitis among labor migrants of Tajikistan. Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana. 2016;(4):86–92. (In Russ.)]

37. Улитина И.В., Иванникова Е.Н., Сердюкова Н.Ф., Крамарь М.В. Эпидемиологическая роль мигрантов в распространении сифилиса на территории города Сургута. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2015;(3):10–13 [Ulitiina IV, Ivannikova EN, Serdjukova NF, Kramar' MV. Epidemiological role of migrants in the spread of syphilis in the city of Surgut. Zdravooxranenie Jugry: opyt i innovacii. 2015;(3):10–13. (In Russ.)]

38. Аглиуллина С.Т., Хасанова Г.Р. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(1):26–33 [Agljullina ST, Hasanova GR. Modern prevention strategies of HIV infection (review of literature). Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(1):26–33. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.4

39. Красносельских Т.В., Шаболтас А.В., Скочилов Р.В., Ураева Г.Е. Мультидисциплинарная модель профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в группе потребителей инъекционных наркотиков. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(3):62–68 [Krasnosel'skikh TV, Shabol'tas AV, Skochilov RV, Uraeva GE. Multidisciplinary model of sexually transmitted infection prevention in the group of injecting drug users. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016;(3):62–68. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-62-68

40. Красносельских Т.В., Шаболтас А.В., Скочилов Р.В., Ураева Г.Е. Мультидисциплинарная программа профилактики инфекций, передаваемых половым путем: разработка, реализация и оценка эффективности. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика. 2018;8(2):166–181 [Krasnosel'skikh TV, Shabol'tas AV, Skochilov RV, Uraeva GE. Multidisciplinary program of sexually transmitted infection

prevention: development, implementation, evaluation of effectiveness. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psihologija i pedagogika. 2018;8(2):166–181. (In Russ.)] doi: 10.21638/11701/spbu16.2018.205

41. Centers for Disease Control and Prevention. The National Plan to Eliminate Syphilis from the United States. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for HIV, STD, and TB Prevention; 1999. 84 p.

42. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva: World Health Organization; 2007. 38 p.

43. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2016. 60 p.

44. Genç M, Domeika M, Mårdh P-A. Cost-effectiveness of Screening for Chlamydia Using DNA Amplification. JAMA. 1994;271(22):1741. doi: 10.1001/jama.1994.03510460033017

45. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Литвин О.Е., Васильева М.Ю. Анализ показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, воспалительными заболеваниями органов малого таза и бесплодием в Российской Федерации и в ее субъектах. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012;(1):37–44 [Rahmatulina MR, Plahova KI, Litvin OE, Vasil'eva MJu. Analysis of the incidence rates of sexually transmitted infections, pelvic inflammatory disease, and infertility in the Russian Federation and its subjects. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2012;(1):37–44. (In Russ.)]

46. Da Ros CT, Schmitt Cda S. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. Asian J Androl. 2008;10(1):110–114. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00367.x

47. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect. 1999;75(1):3–17. doi: 10.1136/sti.75.1.3

48. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. J of Acquir Immune Defic Syndr. 2004;35(5):435–445. doi: 10.1097/00126334-200404150-00001

49. Røttingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? Sex Transm Dis. 2001;28(10):579–597. doi: 10.1097/00007435-200110000-00005

50. Хрянин А.А., Русских М.В. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):71–79 [Hrjanin AA, Russkikh MV. Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):71–79. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1242

51. Хрянин А.А., Шпикс Т.А., Русских М.В. Сравнительный анализ полового поведения и оценка информированности об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей двух поколений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):81–88 [Hrjanin AA, Shpiks TA, Russkikh MV. Comparative analysis of sexual behavior and assessment of awareness of STIs and HIV infection among young people of two generations. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(6):81–88. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1379

52. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1

53. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574–588. doi: 10.1111/jdv.16946

54. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. 50 p.

55. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Сырнева Т.В., и др. Междисциплинарное взаимодействие дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и педиатров по раннему выявлению сифилиса у беременных и профилактике врожденного сифилиса: учеб. пособие для врачей. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2019. 26 с. [Kungurov NV, Zil'berberg NV,

Syrneva TV, et al. Mezhdisciplinarnoe vzaimodejstvie dermatovenerologov, akusherov-ginekologov i pediatrov po rannemu vyjaveniju sifilisa u beremennyh i profilaktike vrozhdenного sifilisa: uchebnoe posobie dlja vrachej. (Interdisciplinary interaction of dermatovenerologists, obstetricians-

gynecologists and pediatricians on early detection of syphilis in pregnant women and prevention of congenital syphilis: a textbook for doctors.) Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2019. 26 p. (In Russ.) ISBN 978-5-7996-2586-3

Участие авторов: обоснование рукописи, поисково-аналитическая работа, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — все соавторы статьи в равной степени.

Authors' participation: justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — all co-authors of the article equally.

Информация об авторах

***Красносельских Татьяна Валерьевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Новоселова Елена Юрьевна — врач-методист; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Мелехина Лидия Ефимовна — старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0150-9287>; eLibrary SPIN: 5992-6450; e-mail: stat@cnikvi.ru

Information about the authors

***Tatiana V. Krasnoselskikh** — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Elena Yu. Novoselova — Methodologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Lidiya E. Melekhina — Senior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0150-9287>; eLibrary SPIN: 5992-6450; e-mail: stat@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 04.07.2023

Принята к публикации: 31.08.2023

Опубликована онлайн: 04.09.2023

Submitted: 04.07.2023

Accepted: 31.08.2023

Published online: 04.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv13281>

Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

© Кубанов А.А., Чикин В.В.*, Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Дистрофический буллезный эпидермолиз вызывается различными мутациями гена *COL7A1* и характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие оценить корреляции между тяжестью заболевания и характером генетических нарушений, лежащих в основе его развития. Проведен анализ публикаций, обнаруженных в базах данных научной литературы PubMed и РИНЦ при поиске по ключевым словам «дистрофический буллезный эпидермолиз» (dystrophic epidermolysis bullosa), «коллаген VII типа» (collagen VII), *COL7A1*. Описаны клинические проявления дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза. Охарактеризованы типы и локализация патогенных мутаций гена *COL7A1*, их влияние на синтез, структуру и функционирование белка. Показано, что при дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе существует корреляция между носительством мутаций, приводящих к образованию преждевременных стоп-кодонов и отсутствию коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения, и тяжелым течением болезни. Проведение клинико-генетических корреляций требует внимания, так как существуют механизмы, восстанавливающие синтез отсутствующего белка, и возможности образования преждевременных стоп-кодонов, ассоциированных с более тяжелым течением болезни, при заменах нуклеотидов в случае их влияния на сплайсинг.

Ключевые слова: дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз; *COL7A1*; коллаген VII типа; шарнирный регион; замены глицина

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения Государственного задания № 056-00002-23-00 на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.

Для цитирования: Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):60–83. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13281>



Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Dystrophic epidermolysis bullosa is caused by mutations in the *COL7A1* gene. The disease is characterized by clinical heterogeneity. To date, scientific findings allow to evaluate correlations between the severity of clinical manifestations and genetic defects underlying in the development of the disease. A systematic literature search was performed using PubMed and RSCI, and keywords including “dystrophic epidermolysis bullosa”, “collagen VII”, “*COL7A1*”. The review includes description of clinical findings of dystrophic epidermolysis bullosa. The types and localization of pathogenic mutations of the *COL7A1* gene, their influence on the protein synthesis, structure and functioning are characterized. The correlation between severe course of dystrophic epidermolysis bullosa and mutations resulting in premature termination codons generation which associate with the absence of type VII collagen at the dermo-epidermal junction has been described. Nevertheless, genotype-phenotype correlations should be analyzed carefully due to mechanisms which enable to restore protein expression as well as the possibility of the formation of premature termination codons associated with a more severe course of the disease, when replacing nucleotides in case of their influence on splicing.

Keywords: dystrophic epidermolysis bullosa; *COL7A1*; collagen VII; hinge region; glycine substitutions

Conflict of interest: authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: this work was done and published through financing of the implementation of State assignment No. 056-00002-23-00 for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025.

For citation: Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE. Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):60–83. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13281>



■ Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — редкое наследственное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое мутациями гена *COL71A*, который кодирует белок коллаген VII типа. В зависимости от типа наследования выделяют аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный дистрофический ВБЭ.

Коллаген VII типа представляет собой основной белок якорных фибрилл — структуры, участвующей в прикреплении эпидермиса к подлежащей дерме [1, 2]. Влияние патогенных мутаций гена *COL71A* на кодируемый им белок заключается в первую очередь в уменьшении его синтеза, вплоть до полного отсутствия коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения. Синтезирующийся мутантный белок имеет нарушенную структуру и может быть функционально неполноценен.

Это приводит к ослаблению адгезии эпителия к подлежащей соединительной ткани, что отражается в уменьшении резистентности кожи и во многих случаях — слизистых оболочек к механическим воздействиям.

В зависимости от типа наследования, тяжести заболевания и локализации поражений выделяют различные формы болезни (табл. 1). Наиболее часто встречающимися клиническими формами заболевания считаются тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ, рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести, доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести и локализованный доминантный дистрофический ВБЭ [3].

Поражение кожи обычно наблюдается при всех формах болезни, за исключением дистрофического ВБЭ с поражением только ногтей. Первичным морфо-

Таблица 1. Клинические формы дистрофического ВБЭ
Table 1. Clinical forms of dystrophic epidermolysis bullosa

Классификация 2020 г. [3]	Классификация 2014 г. [4]	Ранее использовавшиеся эпонимы
Аутосомно-доминантный дистрофический ВБЭ		
Аутосомно-доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Генерализованный доминантный дистрофический ВБЭ	Доминантный дистрофический ВБЭ Пазини. Доминантный дистрофический ВБЭ Коккейна–Турена
Локализованный доминантный дистрофический ВБЭ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей. ■ Претибиальный доминантный дистрофический ВБЭ. ■ Акральный доминантный дистрофический ВБЭ 	—
Пруригинозный доминантный дистрофический ВБЭ	Пруригинозный доминантный дистрофический ВБЭ	—
Спонтанно регрессирующий (self-improving) доминантный дистрофический ВБЭ	Буллезный дермолиз новорожденных	—
Аутосомно-рецессивный дистрофический ВБЭ		
Тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ	Генерализованный тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ	Рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо–Сименса
Рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести	Рецессивный дистрофический ВБЭ не-Аллопо–Сименса
Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ	Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ	—
Локализованный рецессивный дистрофический ВБЭ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Локализованный рецессивный дистрофический ВБЭ. ■ Претибиальный рецессивный дистрофический ВБЭ. ■ Центрипетальный рецессивный дистрофический ВБЭ 	—
Пруригинозный рецессивный дистрофический ВБЭ	Пруригинозный рецессивный дистрофический ВБЭ	—
Спонтанно регрессирующий (self-improving) рецессивный дистрофический ВБЭ	Буллезный дермолиз новорожденных	—
Доминантный и рецессивный (компаунд-гетерозиготность)*		
Тяжелый дистрофический ВБЭ	—	—

* Комбинация доминантно наследуемой мутации на одной аллели и рецессивно наследуемой мутации на другой аллели.

логическим элементом является пузырь. Возникновение пузырных высыпаний провоцируется механическим воздействием на кожу. На их месте формируются глубокие эрозии. Вследствие ослабления дермо-эпидермальной адгезии механические воздействия, например трение, могут приводить к образованию эрозий даже на видимо неизменной коже. Заживление дефектов кожи у больных дистрофическим ВБЭ происходит с формированием рубцов и милиумов. Гистологическое исследование биоптатов кожи обнаруживает субэпидермальный пузырь, образовавшийся в результате расщепления тканей в верхней части сосочковой дермы под плотной пластинкой базальной мембраны [5]. Результаты иммунофлюоресцентного исследования биоптатов кожи больных зависят от тяжести клинических проявлений. Определяется различной степени выраженности уменьшение свечения антител к коллагену VII типа — от полного отсутствия до близкого к наблюдаемому в здоровой коже свечению вдоль дермо-эпидермального соединения. Отмечена общая тенденция, которая заключается в существовании корреляции между уровнем экспрессии коллагена VII типа и тяжестью дистрофического ВБЭ. Чем менее выражена продукция белка, тем тяжелее протекает заболевание [6]. При электронной микроскопии выявляется уменьшение числа якорных фибрилл, вплоть до их полного отсутствия, или их аномальное строение [7, 8].

Наиболее тяжелым течением характеризуются **тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ**, а также **тяжелый дистрофический ВБЭ**, что обусловлено полным отсутствием или значительным уменьшением экспрессии коллагена VII типа в коже и слизистых оболочках [4, 9, 10]. Заболевание проявляется уже с рождения или с первых дней жизни генерализованным буллезно-эрозивным поражением кожи и слизистых оболочек. Появление высыпаний провоцируется даже незначительным механическим воздействием. Образующиеся эрозии склонны к инфицированию и трансформации в язвы. Заживление происходит медленно, с образованием обширных рубцов, в пределах которых формируются милиумы. Типичным является поражение кистей и стоп, рубцевание которых приводит к сращению пальцев с образованием псевдосиндактилии [9]. На волосистой части головы развивается рубцовая алопеция, волосы у больных, как правило, редкие и тонкие.

Тяжелое течение дистрофического ВБЭ сопровождается поражением внутренних органов, включая желудочно-кишечный тракт, мочеполовые пути, почки и сердце [11, 12]. Из-за недостаточности питания, хронического воспаления и инфекции развивается анемия, отставание в росте и развитии, задержка полового созревания, остеопороз. У больных повышен риск развития гломерулонефрита, амилоидоза почек, IgA-нефропатии, агрессивного плоскоклеточного рака кожи [13, 14]. Вследствие поражения почек или развития агрессивного плоскоклеточного рака кожи у многих больных с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ продолжительность жизни сокращается до 30–40 лет [10].

Рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести по характеру клинических и гистологических проявлений аналогичен тяжелому рецессивному дистрофическому ВБЭ, но отличается от него наличием экспрессии коллагена VII типа, хотя и пониженной по сравнению со здоровыми людьми, и следовательно,

меньшей выраженностью пузырно-эрозивного поражения кожи и слизистых оболочек [4, 5]. Для появления пузырей при заболевании средней тяжести требуется более значительное механическое воздействие [9]. Течение болезни обычно более благоприятное, чем у тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ, хотя риск развития плоскоклеточного рака также повышен.

Доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести характеризуется уменьшением экспрессии коллагена VII типа и, как правило, имеет хороший прогноз [4, 9, 15]. Пузыри и эрозии обычно заметны уже при рождении или появляются вскоре после него, но с возрастом тяжесть заболевания иногда уменьшается. Часто поражение кожи бывает легким и ограничивается участками, наиболее подверженными механическому воздействию. Поэтому обычной локализацией высыпаний являются костные выступы — колени и локти, а также кисти и стопы. В этих же местах образуются рубцы и милиумы. Поражение кожи туловища также возможно. Возможна ониходистрофия и утрата всех или некоторых ногтей. Поражение слизистых оболочек встречается редко, зубы обычно не поражаются.

Локализованный дистрофический ВБЭ включает 3 варианта заболевания в зависимости от локализации поражения — претибиальный и акральный, которые могут наследоваться как доминантно, так и рецессивно, а также дистрофический ВБЭ только ногтей, который обычно наследуется доминантно, хотя описаны случаи с рецессивным наследованием [3].

Претибиальный дистрофический ВБЭ может проявиться в любом возрасте — не только в младенческом, но и в пожилом. Так, описаны пациенты с манифестацией заболевания в возрасте 86 и 53 лет [16, 17]. Типичной локализацией высыпаний претибиальной формы болезни является передняя поверхность голени. Возможно появление высыпаний на коже коленей, боковой и задней поверхности голени, лодыжек, тыла стоп [18]. Возможно также поражение кожи локтей, но незначительно выраженное [19]. Характер высыпаний может быть различным. Описаны лихеноидные папулы, гиперкератотические поражения, формирование эритематозных бляшек на местах, где повторно возникали пузыри и эрозии [20, 21]. Характерным является наличие рубцов и милиумов в очагах поражения. Тяжесть поражения кожи при претибиальной форме болезни может различаться у разных больных, варьируя от легкого до тяжелого [23–25]. Поражение кожи при претибиальном дистрофическом ВБЭ может сопровождаться ониходистрофией. Обычно отмечается поражение ногтей на ногах, однако ногти на руках также могут быть поражены [16]. Возможна полная потеря ногтей [24]. Часто поражение кожи у пациентов с претибиальным дистрофическим ВБЭ сопровождается зудом [23, 25].

Акральный дистрофический ВБЭ характеризуется поражением кожи преимущественно кистей и стоп, которое может сопровождаться ониходистрофией [26]. При этом первоначальные проявления могут соответствовать иным формам болезни. Так, описана пациентка, у которой при рождении наблюдалось буллезное поражение кожи голени и развилась ониходистрофия, в связи с чем был установлен диагноз спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ. Однако в последующем в клинической картине стало преобладать поражение кожи кистей и стоп, что ста-

ло основанием для установления диагноза акрального доминантного дистрофического ВБЭ [26].

Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей описывают редко. Ногти чаще поражаются на ногах [27–30]. Поражение может быть минимальным с изменениями ногтей только I пальцев ног, но возможно также поражение всех 20 ногтей, наблюдающееся с рождения [28, 31]. Поражение только ногтей может обнаруживаться у больных дистрофическим ВБЭ, у которых ранее возникали пузырьные высыпания на коже. Так, диагноз доминантного дистрофического ВБЭ только ногтей был установлен пациенту, у которого при рождении отмечались пузырьные высыпания на кистях и стопах, но обследование в возрасте 1 года показало наличие на кистях, стопах, коленях и бедрах лишь группирующихся милиумов на эритематозных бляшках при отсутствии пузырей [27].

Описаны также пациенты с дистрофическим ВБЭ только ногтей с компаунд-гетерозиготными мутациями *COL7A1*, что указывало на рецессивное наследование [29, 32]. При этом в семьях, где был выявлен рецессивный дистрофический ВБЭ только ногтей, имелись больные с другими формами заболевания [29]. Для подтверждения диагноза ВБЭ только ногтей исключается наличие микотической инфекции [29].

Пруригинозный дистрофический ВБЭ может наследоваться как доминантно, так и рецессивно. Развивается обычно в детском или взрослом возрасте у пациентов, страдающих с рождения или с младенческого возраста другими формами дистрофического ВБЭ, которые зудом не сопровождаются. У пациентов, которых наблюдали В. Drega и соавт. (2006), пруригинозный характер дистрофический ВБЭ приобрел в возрасте от 8 до 39 лет, что и позволило установить им диагноз пруригинозного дистрофического ВБЭ [33]. Высыпания обычно располагаются на верхних и нижних конечностях, причем характерной локализацией, как и при претибиальной форме болезни, являются голени. Пруригинозный дистрофический ВБЭ проявляется пруригоподобными папулезными высыпаниями, сопровождающимися интенсивным зудом [33, 34].

Инверсный дистрофический ВБЭ наследуется рецессивно. Заболевание проявляется с рождения или в младенческом возрасте генерализованными пузырьными и эрозивными высыпаниями, которые заживают с образованием рубцов [35]. Однако еще в младенческом или детском возрасте локализация мест, в которых обычно появляются пузыри, меняется [35]. Со временем высыпания начинают появляться преимущественно в складках и сгибах тела — на шее, в подмышечных и паховой областях, в промежности, под молочными железами [35, 36]. Характерным является поражение слизистой оболочки полости рта, пищевода, анальной области и гениталий [5]. Считается, что мутантный коллаген VII типа при инверсном дистрофическом ВБЭ чувствителен к диссоциации при более низкой температуре тела, поэтому высыпания склонны появляться в участках с более высокой температурой, которая характерна для складок кожи и слизистых оболочек [37].

Спонтанно регрессирующий дистрофический ВБЭ считается крайне редкой формой заболевания, которая может наследоваться как доминантно, так и рецессивно [38]. Пузырно-эрозивное поражение кожи обычно наблюдается уже при рождении или по-

является в первые дни жизни ребенка. Характерным для этой формы дистрофического ВБЭ считается поражение дистальных отделов конечностей — кистей, стоп или только пальцев, а также развитие ониходистрофии. Могут поражаться голени [39]. Описан также случай спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ, который дебютировал с рождения тяжелым генерализованным пузырьным поражением кожи [40]. Заболевание может сопровождаться врожденной аплазией кожи и поражением слизистой оболочки полости рта [41]. Эрозии заживают с образованием слабо выраженных атрофических рубцов и милиумов. Несмотря на обычно малую выраженность рубцовых изменений, описан случай формирования псевдосиндактилии при рецессивном спонтанно регрессирующем дистрофическом ВБЭ [42]. К возрасту 2 лет пузырьные высыпания перестают появляться, могут сохраняться рубцовые изменения, милиумы, ониходистрофия [39, 43].

Таким образом, тяжесть и течение дистрофического ВБЭ значительно различаются. Часто заболевание начинается в младенческом возрасте, однако манифестация дистрофического ВБЭ в более старшем возрасте и даже у пожилых также возможна [16, 17]. Высыпания, проявившиеся в младенческом возрасте, могут существовать на протяжении всей жизни, однако даже генерализованное поражение, наблюдавшееся у младенца, может подвергнуться полному регрессу в более старшем возрасте. Клинические проявления могут быть крайне незначительными, ограничиваясь поражением только ногтей [44]. При этом выявление пациентов с дистрофическим ВБЭ только ногтей может быть трудной задачей, так как они не обращаются за медицинской помощью и заболевание у них часто выявляется лишь случайно при обследовании членов семьи, больных дистрофическим ВБЭ, протекающим с поражением кожи [31, 44, 45]. Отсутствие поражения кожи затрудняет диагностику и не позволяет установить диагноз дистрофического ВБЭ пациентам с поражением только ногтей. В таких случаях генетические исследования могут помочь определить мутации и установить точный диагноз [31].

С учетом возможности манифестации поражения кожи при дистрофическом ВБЭ во взрослом возрасте проявившаяся в детском возрасте ониходистрофия на протяжении длительного времени может быть первым и единственным его проявлением [46]. В связи с этим наличие ониходистрофии, возникшей в детском возрасте, рассматривается как признак, указывающий на диагноз претибиального дистрофического ВБЭ у взрослого пациента с манифестацией пузырьных высыпаний на голени [16].

Легкое и среднетяжелое поражение кожи при дистрофическом ВБЭ также может вызывать значительные затруднения в диагностике. Описаны случаи, когда пациенты получали неэффективную терапию в связи с ошибочно диагностированными красным плоским лишаем, экземой или другими заболеваниями [19, 47]. Также сложно определить клиническую форму болезни. Так, диагноз претибиального дистрофического ВБЭ был установлен пациентке, у которой на коже передней поверхности голени располагались множественные интенсивно зудящие пруригоподобные высыпания, хотя такие проявления характерны для пруригинозной формы болезни [24]. Диагноз претибиального дистрофического ВБЭ был также установлен ребенку с поражением

кожи претибиальной области, а также стоп, при рождении, но к возрасту 1 года пузырьные высыпания перестали появляться, остались лишь слабо выраженные рубцы, милиумы и ониходистрофия [46]. Вместе с тем регресс высыпаний в младенческом возрасте более соответствует диагнозу «спонтанно регрессирующий дистрофический ВБЭ». Отмечено отсутствие четких клинических критериев, позволяющих различать легкие проявления рецессивного дистрофического ВБЭ и доминантный дистрофический ВБЭ [48]. Минимальные проявления болезни, возможность длительной ремиссии после регресса высыпаний, возникших в младенческом периоде, и дебют заболевания во взрослом возрасте представляются факторами, затрудняющими клиническую диагностику дистрофического ВБЭ легкого и среднетяжелого течения, и в таких случаях важным является выявление уменьшенной экспрессии коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения или определение патогенной мутации в гене *COL7A1*.

Наибольшее внимание привлекают тяжелые формы дистрофического ВБЭ, которые характеризуются медленным заживлением эрозий и язв и ассоциированы со значительным сокращением продолжительности жизни. Пациентам на протяжении всей жизни требуется лечение и уход за кожей с учетом значительного уменьшения дермо-эпидермальной адгезии и склонности эрозий и язв к длительному существованию. Вместе с тем возможная вариабельность течения заболевания не всегда позволяет с достаточной долей уверенности прогнозировать степень тяжести во взрослом возрасте, основываясь на клинической картине у младенца. Требуется проведение клинико-генетических корреляций на основании анализа ассоциаций генетических изменений с клиническими проявлениями болезни.

Ген *COL7A1* и кодируемый им белок коллаген VII типа

Ген человеческого коллагена VII типа *COL7A1* расположен на коротком плече хромосомы 3, регион 3p21.1 [1]. Это крупный ген, состоящий из 118 экзонов [49]. Размер полного человеческого гена *COL7A1* составляет примерно 32 kb, размер кодируемой этим геном матричной РНК — около 8,9 kb. Полная длина кДНК *COL7A1* составляет 8833 нуклеотида, кодирующих 2944 аминокислоты [1, 2]. Экзоны 1–28 кодируют NC-1 домен коллагена VII типа (аминокислоты 1–1253), экзоны 112–118 кодируют NC2-домен белка (аминокислоты 2784–2944) [16]. Так как большинство из встроенных интронов относительно невелики, ген *COL7A1* относительно компактен.

Продукт гена *COL7A1* — коллаген VII типа синтезируется как кератиноцитами эпидермиса, так и дермальными фибробластами, и обнаруживается в зоне базальной мембраны ряда эпителиев, в том числе в коже человека [50–53]. Непосредственным белковым продуктом гена *COL7A1* является про- $\alpha 1(\text{VII})$ α -цепь коллагена VII типа. Три идентичные $\alpha 1$ -цепи объединяются в отдельные молекулы коллагена VII типа, являющиеся, таким образом, $\alpha 1\alpha 1\alpha 1(\text{VII})$ -тримерами [2, 49].

Молекула коллагена VII типа состоит из крупного (145 kDa) аминокислотного глобулярного неколлагенного NC1-домена, центрального тройного спирального коллагенового домена и карбокси-терминального мелкого (34-kDa) глобулярного неколлагенного NC2-домена [54–56]. Центральный тройной спиральный

коллагеновый домен состоит из повторов аминокислотных последовательностей $(\text{Gly-X-Y})_n$, в которых каждый третий остаток является глицином, а X-Y могут быть любой аминокислотой [54, 57, 58]. Остатки глицина располагаются в центре тройной спирали и необходимы для поддержания ее стабильности, тогда как аминокислоты в положениях X и Y находятся на поверхности спирали и для ее стабильности менее важны [59, 60]. Замены остатков глицина вызывают выраженное нарушение укладки и/или стабильности тройной спирали, в то время как замены остатков X и Y необязательно оказывают патогенное воздействие [35].

Последовательность из 20 повторов $(\text{Gly-X-Y})_n$, являющихся субдоменами коллагенового домена, разделена 19 неколлагеновыми прерываниями, которые обеспечивают гибкость белка [56]. Самое длинное прерывание, состоящее из 39 аминокислот, было названо шарнирным регионом, который делит тройной спиральный домен на его аминокислотный (COL1–10) и карбоксильный (COL11–20) субдомены [61].

Роль NC1-домена коллагена VII типа заключается в поддержании структуры тройной спирали коллагена VII типа [62]. Кроме того, NC1-домен коллагена VII типа связывается с основными компонентами базальной мембраны кожи — ламининами-332 и -311, коллагенами I и IV типа, а также с фибронектином, что обеспечивает стабильность дермо-эпидермальной адгезии на участке между светлой пластинкой и сосочковой дермой [50, 62–65]. Поэтому считается, что структурные изменения NC1-домена могут привести к нарушению взаимодействий коллагена VII типа с компонентами внеклеточного матрикса и будут способствовать разделению дермо-эпидермального соединения [66].

NC2-домен и прилегающий к нему участок тройного спирального коллагенового домена инициируют сборку тройной спирали коллагена VII типа [67]. После своего формирования внутри клеток тройные спиральные молекулы проколлагена VII типа выделяются во внеклеточный матрикс сосочковой дермы, где в результате протеолиза часть глобулярного NC2-домена отщепляется, что обеспечивает дальнейшее формирование антипараллельного димера молекул коллагена VII типа [68–70]. Поэтому предполагается, что мутации, приводящие к отсутствию NC2-домена и прилегающей к нему части коллагенового домена, приводят к утрате способности образовывать димеры коллагена VII типа, в связи с чем нарушается формирование якорных фибрилл [52].

Сформированные димеры коллагена VII типа собираются в якорные фибриллы, представляющие собой специализированные комплексы адгезии на границе между эпителием и соединительной тканью [50]. Якорные фибриллы обоими своими краями, в которых находятся NC1-домены коллагена VII типа, располагаются в плотной пластинке базальной мембраны, откуда нисходят к подлежащей верхней части сосочковой дермы, где образуют петлю [67, 68, 71]. Взаимодействия коллагена VII типа с волокнами интерстициального коллагена в дерме, состоящего главным образом из коллагенов I, III и V типов, могут представлять собой механический захват этих волокнистых структур петлей, образованной якорными фибриллами [64, 72].

Функции коллагена VII типа в коже не ограничиваются адгезией эпидермиса на дерме. Коллаген VII типа также играет непосредственную роль в заживлении

ран, способствуя миграции кератиноцитов, что обеспечивает их реэпителизацию [66].

Генетическая характеристика клинических форм дистрофического ВБЭ

У больных дистрофическим ВБЭ были идентифицированы сотни различных мутаций внутри NC1-, NC2- и тройного спирального доменов коллагена VII типа [9, 36, 73]. С мутациями в гене *COL7A1* ассоциированы разнообразные клинические проявления дистрофического ВБЭ, в соответствии с которыми выделены различные формы болезни [3].

Тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ

в большинстве случаев развивается в результате гомозиготных или компаунд-гетерозиготных нулевых мутаций, которые приводят к образованию преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях гена *COL7A1*, что влечет за собой полное или почти полное отсутствие (остаточная экспрессия) коллагена VII типа и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения [9, 36, 74, 75]. Часто обнаруживаются нонсенс-мутации, формирующие преждевременный стоп-кодон на месте кодона, в котором произошла замена нуклеотида. Возможно выявление небольших делеций и вставок, которые приводят к сдвигу рамки считывания, синтезу аномальной для данного белка последовательности аминокислот и образованию преждевременного стоп-кодона на определенном расстоянии в последовательности ДНК от места мутации. Кроме того, у больных с тяжелым течением болезни могут быть выявлены мутации сайта сплайсинга, вызывающие сдвиг рамки трансляции и приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона в последовательности мРНК.

R. Varki и соавт. (2007), обследовав членов 74 семей с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ, показали, что 72,6% выявленных мутаций вызывали образование преждевременного стоп-кодона и были нонсенс-мутациями, вставками или делециями со сдвигом рамки считывания. В 17,9% случаев были выявлены мутации сайта сплайсинга. Реже встречались миссенс-мутации. У 5,1% пациентов они были заменами глицина, а у 4,3% пациентов представляли собой замены другой аминокислоты [73]. Мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона на обоих аллелях, обнаружены у 64,3% пациентов с тяжелым рецессивным дистрофическим ВБЭ [73]. В 9,5% случаев отмечена комбинация мутации, образующей преждевременный стоп-кодон, и миссенс-мутации [73].

Можно ожидать, что в результате мутации, формирующей преждевременный стоп-кодон, будет синтезирован укороченный соответственно локализации стоп-кодона белок. Тем не менее существует другой механизм, обеспечивающий тяжелый патогенный эффект мутаций с преждевременным стоп-кодоном. Наличие преждевременного стоп-кодона ассоциировано с ускоренным распадом синтезирующихся аномальных транскриптов РНК, что приводит к отсутствию экспрессии соответствующего белка [76]. Это связывают с нестабильностью пре-мРНК вследствие нарушений процессинга аномального транскрипта [77]. В связи с этим мутации с образованием преждевременных стоп-кодонов могут сопровождаться значительным уменьшением уровня соответствующего транскрипта мРНК из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК [78, 79]. Если такие мутации присутствуют на обоих аллелях гена

COL7A1, синтезирующиеся укороченные полипептиды коллагена VII типа разрушаются внутри клеток, что приводит к полному или почти полному отсутствию экспрессии белка и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения [9, 36, 56].

Реже развитие тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ отмечалось в случае компаунд-гетерозиготных мутаций, из которых только одна мутация приводила к образованию преждевременного стоп-кодона [80]. Наиболее редко тяжелые проявления дистрофического ВБЭ развивались у носителей мутаций, при которых синтез белка, хотя и укороченного или структурно измененного, был возможен, — миссенс-мутаций или мутаций сайта сплайсинга. Комбинация миссенс-мутаций обнаруживалась лишь в 2,4% случаев тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ [73]. Среди миссенс-мутаций, встречающихся при тяжелом дистрофическом ВБЭ, преобладают расположенные в экзонах 73–75. В случае локализации в экзонах 73–75 даже гомозиготные миссенс-мутации, например p.R2008G (с.6072C>G) в экзоне 73 и p.R2063W (с.6187C>T) в экзоне 74, ассоциированы с тяжелым течением болезни [82]. Тем не менее возможно тяжелое течение болезни у пациентов с гомозиготными миссенс-мутациями с заменой аминокислоты в других участках белка, что было выявлено в случае миссенс-мутаций замены глицина p.G2449R (с.7345G>A) в экзоне 96, p.G2569R и p.G2575R (с.7723G>A), расположенных в экзоне 103 [66, 80, 82, 83].

Рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести в основе своего развития имеет или гомозиготные, или компаунд-гетерозиготные мутации, как минимум одна из которых ассоциирована с образованием преждевременного стоп-кодона, а вторая является миссенс-мутацией или мутацией сайта сплайсинга, приводящей к пропуску экзона при считывании с сохранением его рамки [9]. Такая комбинация мутаций ведет к синтезу незначительного количества белка и формированию структурно аномальных якорных фибрилл или значительному уменьшению их числа [36].

При обследовании членов 92 семей, у которых был диагностирован рецессивный дистрофический ВБЭ средней тяжести, мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, были обнаружены в 56,1% случаев, мутации сайта сплайсинга несли 18,0% аллелей, миссенс-мутации с заменой глицина — 20,1% аллелей, миссенс-мутации с заменой другой аминокислоты — 5,8% аллелей [73]. Лишь у 34,1% пациентов с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести мутации, приводящие к образованию преждевременных стоп-кодонов, были выявлены на обоих аллелях. У 27,3% пациентов имелись в компаунд-гетерозиготном состоянии комбинации мутаций, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, и миссенс-мутации, а комбинация двух миссенс-мутаций выявлена в 2,3% случаев [73].

Тем не менее проявления болезни средней тяжести могут быть вызваны комбинацией нулевых мутаций, что указывает на существование механизмов, обеспечивающих синтез белка даже при наличии преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях. Описан пациент с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести и уменьшенной экспрессией коллагена VII типа в зоне дермо-эпидермального соединения, однако на обоих аллелях у него в компаунд-гетерозиготном

состоянии обнаружались нулевые мутации — нонсенс-мутация p.R669* (с.2005C>T) в экзоне 15 и делеция с.6311_6312delCT, p.S2104Wfs*12 в экзоне 76 [84]. Синтез белка у этого пациента с двумя нулевыми мутациями был объяснен обнаружением третьей мутации p.G636V (с.1907G>T), которая располагалась в позиции +1 акцепторного сайта сплайсинга экзона 15. Прогнозируется, что эта мутация сайта сплайсинга допускает синтез небольшого количества белка [84].

Доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести развивается вследствие гетерозиготных мутаций гена *COL7A1*, когда мутация располагается на одной из двух аллелей. В большинстве случаев обнаруживаются миссенс-мутации, приводящие к замене глицина в одном из повторов Gly-X-Y внутри тройного спирального коллагенового домена любой другой аминокислотой. Как указывают Т. Varki и соавт. (2007), в 48 семьях, в которых был диагностирован доминантный дистрофический ВБЭ, 89,6% мутаций были миссенс-мутациями, причем все, кроме двух, приводили к замене глицина [73].

Глицин — небольшая аминокислота, которая содержит всего 2 атома углерода. Ее малая величина позволяет формировать плотную укладку тройной спирали коллагена VII типа. В норме плотная упаковка коллагеновых тройных спиралей делает их относительно устойчивыми к деградации протеазами. Поскольку каждый из небольших по размеру остатков глицина расположен в стерически ограниченном пространстве в центре тройной спирали, замена остатка глицина другой, более крупной аминокислотой может исказить нормальную конформацию тройной спирали и привести к ее локальному распутыванию [28]. Нарушение конформации тройной спирали коллагена VII способно вызвать нарушение функции белка и/или уменьшить его стабильность, так как тройная спираль в месте своего распутывания становится более чувствительной к протеолизу [8, 66, 83, 85].

82,9% доминантно наследуемых замен глицина располагается в экзонах 73–75 [49, 73]. Концентрируются они в экзоне 73 [49, 73]. Большая часть (64%) замен глицина при доминантном дистрофическом ВБЭ вносит изменения в последовательность аминокислот 2000–2080, которая расположена рядом с неколлагеновым шарнирным сегментом, состоящим из 39 аминокислот [86, 87]. При этом один нуклеотид в кодоне может заменяться разными нуклеотидами, что приводит к замене глицина на разные аминокислоты. Примером таких мутаций гена *COL7A1* являются p.G2028A и p.G2028R, p.G2040S и p.G2040V [88]. Считается, что замены глицина, связанные с доминантным дистрофическим ВБЭ, препятствуют укладке и секреции коллагена VII [89, 90].

Помимо миссенс-мутаций, приводящих к замене глицина, при доминантном дистрофическом ВБЭ средней тяжести могут обнаруживаться другие мутации. Описана 32-летняя пациентка, у которой в детстве заболевание проявлялось возникавшими после травм пузырьными высыпаниями на коленях, локтях, лодыжках и тыле стоп, а также в полости рта, и соответствовало этой форме болезни, хотя во взрослом возрасте ее состояние значительно улучшилось [91]. К возрасту 32 лет поражение кожи проявлялось лишь незначительным числом милиумов и рубцов, сопровождаясь ониходистрофией пальцев рук и ног. Развитие болезни у этой пациентки было связано с гетерозиготной делецией 28

нуклеотидов экзона 73 (с.6081del28). Эта мутация нарушает рамку считывания и должна привести к образованию преждевременного стоп-кодона в экзоне 82. Однако было обнаружено, что она сопровождается активацией скрытого сайта сплайсинга в экзоне 73, и в итоге вместо последних 11 аминокислотных повторов Glu-X-Y, кодируемых экзоном 73, синтезируется неколлагеновая последовательность Glu-Ser-Leu [91].

Пруригинозный дистрофический ВБЭ в большинстве случаев наследуется доминантно, хотя описано также рецессивное наследование [92, 93]. Данные о мутационном спектре при пруригинозном доминантном дистрофическом ВБЭ противоречивы. W. Kim и соавт. (2015), проведя анализ литературы, указали, что у больных пруригинозным дистрофическим ВБЭ 52,7% мутаций — это миссенс-мутации замены глицина, в 33,8% случаев это были мутации с пропуском экзона при считывании и сохранением его рамки, в 8,1% случаев — миссенс-мутации с заменой любой аминокислоты, кроме глицина, в 5,4% случаев — мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона [93].

N. Almaani и соавт. (2009), обследовав в Великобритании 27 больных пруригинозным доминантным дистрофическим ВБЭ, у всех обнаружили миссенс-мутации, приводящие к замене глицина [94]. Иные результаты получили E. Tououaga и соавт. (2015), которые провели анализ 13 сообщений с описанием 37 пациентов с доминантным дистрофическим ВБЭ, вызванным мутациями, приводящими к пропуску экзона при считывании. Было обнаружено, что в 25 из 37 случаев был поставлен диагноз пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ [95]. Все мутации с пропуском экзона в *COL7A1* в этих случаях доминантного дистрофического ВБЭ наблюдались в пределах коллагеновых доменов. Часто мутации с пропуском экзона при считывании, приводящие к развитию пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ, располагаются в экзоне 87 [96]. Так, у больных этой формой болезни в экзоне 87 выявлялись мутации с.6862del16, с.6899A→G, с.6900+1G→T, с.6900+2delTGAT, с.6900+4A→G [33, 96–98]. Механизмом, позволяющим сохранить рамку считывания при делециях, которые должны ее нарушить, является активация скрытых сайтов сплайсинга [95]. Это приводит к пропуску экзона при считывании и синтезу несколько укороченного, но сохраняющего свои функции белка [99].

Указывая, что мутации, приводящие к пропуску экзона гена *COL7A1* при считывании, ассоциированы с пруригинозным дистрофическим ВБЭ, E. Tououaga и соавт. (2015) объяснили отсутствие зуда у 12 из 37 обследованных больных с такими мутациями особенностями течения болезни. Проявления пруригинозного дистрофического ВБЭ обычно развиваются у больных с проявлениями других форм дистрофического ВБЭ, и часто это происходит уже во взрослом возрасте [95]. Это позволило S. Saito и соавт. (2009), обследовав 2-месячного пациента с доминантным дистрофическим ВБЭ, проявлявшимся пузырями только на пальцах ног, и выявив у него в одной аллели гена *COL7A1* замену нуклеотида с.6900G→A в экзоне 87, предполагать, что в будущем у этого пациента могут развиваться проявления пруригинозного доминантного дистрофического ВБЭ [96].

Описаны также пациенты с пруригинозным дистрофическим ВБЭ, характеризовавшимся рецессивным

наследованием (табл. 2). У этих пациентов обнаруживались компаунд-гетерозиготные мутации, в число которых входили миссенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, делеции и нонсенс-мутации [29, 33, 97]. Во всех случаях рецессивного пруригинозного дистрофического ВБЭ хотя бы одна аллель гена *COL7A1* синтезировала белок коллаген VII типа, который сохранял свою функциональность. Комбинаций двух мутаций, приводивших к возникновению преждевременных стоп-кодонов на обеих аллелях гена с отсутствием белка, при рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ не наблюдалось.

При рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ не выявлено концентрации мутаций в области экзонов 73–75. У трех больных с рецессивным пруригинозным дистрофическим ВБЭ одна из мутаций локализовалась в экзонах 1–3, кодирующих неколлагеновый NC1-домен, еще у двух больных одна из мутаций располагалась в экзонах, кодирующих коллагеновый домен белка. Локализацией второй мутации были экзоны с 92 по 104, кодирующие коллагеновый домен. При этом мутации, приводившие к замене аминокислот в полипептидной цепи, чаще всего ассоциировались с заменой не глицина, а других аминокислот, либо в случае мутации сайта сплайсинга происходила синонимичная замена нуклеотида, но не аминокислоты (с.7344G>A — p.V2448V) [33].

Претибиальный дистрофический ВБЭ может быть вызван различными мутациями. По данным L. Jin и соавт. (2020), большинство мутаций у больных претибиальным дистрофическим ВБЭ расположены в экзонной области и включают миссенс-мутации (73,68%), делеции (10,53%) и мутации сайта сплайсинга (15,79%) [25]. Примерно у 2/3 больных претибиальным дистрофическим ВБЭ заболевание наследуется доминантно, а у 1/3 больных — рецессивно [21].

Доминантный претибиальный дистрофический ВБЭ характеризуется наличием мутации на одной из двух аллелей гена *COL7A1* и синтезом мутантного белка. При этой форме болезни отсутствует тенденция к локализации мутаций в экзонах 73–75 (табл. 3). Тем не менее выявление такой мутации возможно [24, 46, 100]. Делеции при доминантном претибиальном дистрофическом ВБЭ сопровождаются синтезом укороченного белка. Так, делеция с.6849del18 в экзоне 87 сохранила рамку считывания и привела

к утрате из полипептидной цепи двух последовательных повторов Gly-X-Y (от G2284 до K2289) [18]. Аналогичным был эффект мутации с.6847del27, которая представляет собой делецию 27 нуклеотидов 6847–6873 в экзоне 87. Было показано, что в синтезированном продукте отсутствовала последовательность аминокислотных остатков Gly2278–Gln2300, которую кодирует экзон 87 [93]. Другим механизмом был объяснен патогенный эффект делеции двух нуклеотидов с.7984-2delA [17]. Делеция с.7984-2delA представляет собой утрату 2 нуклеотидов, расположенных непосредственно перед кодирующим экзоном 108 (с.7984-2delA). Локализация делеции на границе экзона и интрона определила ее эффект. Хотя обычно делеция нуклеотидов в числе, не кратном трем, приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, делеция с.7984-2delA привела к уничтожению натурального акцепторного сайта сплайсинга и активации альтернативного сайта сплайсинга. Вследствие этого происходил пропуск экзона 108 при считывании и синтезировалась мРНК, в которой экзон 108 отсутствовал [17].

Рецессивный претибиальный дистрофический ВБЭ вызывается комбинацией мутаций на двух аллелях гена *COL7A1*, одна из которых ассоциируется с синтезом мутантного белка, а другая может, хотя и не обязательно, привести к образованию преждевременного стоп-кодона (табл. 4) [21, 105, 106]. Так, описана 60-летняя пациентка, у которой высыпания появились в 20-летнем возрасте вследствие компаунд-гетерозиготной мутации p.R1933X/c.6348+1G>A [21]. Если нонсенс-мутация p.R1933X привела к образованию преждевременного стоп-кодона в экзоне 70, то мутация с.6348+1G>A, располагаясь в интроне 76, произошла в консенсусной последовательности донорского сайта сплайсинга и индуцировала aberrантный сплайсинг [21]. В результате мутации с.6348+1G>A синтезировались два aberrантных транскрипта, в одном из которых был пропущен экзон 76 (69 п.н.), а в другом был сохранен интрон 76 (75 п.н.), что привело к делеции с сохранением рамки считывания и вставке с сохранением рамки считывания, соответственно, и синтезу мутантных белков [21]. Заболевание было диагностировано у носителей компаунд-гетерозиготных мутаций, среди которых были комбинации мутации сайта сплайсинга в экзоне 2 с образованием преждевременного стоп-кодона

Таблица 2. Мутации, обнаруживавшиеся при рецессивном пруригинозном дистрофическом ВБЭ
Table 2. Mutations detected in recessive dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa

Мутация	Локализация	Тип мутации	Ссылка
p.R28G (с.82A>G) p.G2366A (с.7097G>C)	Экзон 1 Экзон 92	Миссенс-мутация	[29]
p.R51G p.R2492X	Экзон 2 Экзон 98		[33]
p.K142R (с.425A>G) p.V2448V (с.7344G>A)	Экзон 3 Экзон 95	Мутация сайта сплайсинга	[33]
p.R1630X с.7344G>A	Экзон 51 Экзон 95	Нонсенс-мутация Мутация сайта сплайсинга	[33]
с.5532+1G>A с.7786delG	Экзон 64 Экзон 104	Мутация сайта сплайсинга Делеция	[97]

Таблица 3. Мутации при доминантном претибиальном дистрофическом ВБЭ
Table 3. Mutations in dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
p.G1755V (c.5264G>T)	Экзон 59	Миссенс-мутация, замена глицина на валин	[16]
p.G1773V (c.5318G>T)	Экзон 61		
p.G1788E (c.5363G>A)	Экзон не указан	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[16]
c.5856G>C	Экзон 71	Мутация сайта сплайсинга последнего основания экзона 71	[101]
p.G2034V (c.6101G>T)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на валин	[24]
p.G2037R (c.6109G>A)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на аргинин	[100]
p.G2059E (c.6137G>A)	Экзон 73	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[46]
p.G2079R (6235G>A)	Экзон 75	Миссенс-мутация, замена глицина на аргинин	[102]
Нет данных	Экзон 85	Миссенс-мутация, замена глицина	[16]
Нет данных	Экзон 85	Нет данных	[47]
c.6847del27	Экзон 87	Делеция с сохранением рамки считывания	[91]
c.6849del18			[18]
p.G2287E (c.6860G>A)	Экзон 87	Миссенс-мутация, замена глицина на глутаминовую кислоту	[25]
c.6900G>A	Экзон 87	Мутация сайта сплайсинга, пропуск экзона 87 при считывании	[103]
p.G2623C (c.7867G>T)	Экзон 105	Миссенс-мутация, замена глицина на цистеин	[20]
c.7984-2delA	Нет данных	Мутация сайта сплайсинга — делеция 2 нуклеотидов перед кодирующим экзоном 108 с пропуском всего экзона 108 при считывании	[17]
p.8045A>G	Экзон 108	Мутация сайта сплайсинга, пропуск экзона 108	[104]

Таблица 4. Мутации при претибиальном дистрофическом ВБЭ с рецессивным наследованием
Table 4. Mutations in recessive pretibial dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутаций	Ссылка
c.267-1G>C / p.P1699L (c.5096C>T)	Экзон 2 / Экзон 55	Образование преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[106]
c.3840delC (p.Gly1281Valfs*44) / p.R2927H (c.8780G>A)	Экзон 31 / Экзон 117	Делеция со сдвигом рамки считывания / Миссенс-мутация	[107]
c.3840delC (p.Gly1281ValfsX44) / p.R2791W (c.8371C>T)	Экзон 31 / Экзон 113		[108]
p.G1755V (c.5264G>T) / G1782A (c.5345G>C)	Экзон 59 / Экзон 61	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация	[16]
p.R1933X (c.5797C>T) / c.6348+1G>A	Экзон 70 / Интрон 76	Нонсенс-мутация / Вставка интрона 76 + Пропуск экзона 76 с сохранением рамки считывания	[21]
c.33563del14 / Не определена	Граница экзон 115 — интрон 115 / Не определена	Делеция со сдвигом рамки считывания / Не определена	[106, 109]

и миссенс-мутации p.P1699L в экзоне 55, а также комбинации делеции c.3840delC в экзоне 31 с заменами аргинина p.R2791W в экзоне 113 и p.R2927H в экзоне 117 [106].

Синтез белка наблюдался также у пациентов с рецессивным претибиальным дистрофическим ВБЭ, вызванным комбинациями мутации сайта сплайсин-

га c.7930-1G>C в интроне 106, приведшей к пропуску экзона при считывании, и миссенс-мутации замены глицина p.G2221A, а также двух миссенс-мутаций с заменой глицина — p.G2520V в экзоне 101 и p.G2737R в экзоне 110 [105].

Акральный доминантный дистрофический ВБЭ также вызывается мутациями, которые сопровождают

ся продукцией белка. Тем не менее показана возможность значительного укорочения коллагена VII типа у больных акральным доминантным дистрофическим ВБЭ, вызванным крупными делециями. Так, легкие проявления акральной формы болезни были следствием крупных делеций с.5794_7515del и с.4600_6750+25del [26]. Делеция с.5794_7515del сопровождалась сохранением рамки считывания и приводила к утрате 574 аминокислот (р.Leu1932_Gly2505del), что соответствует примерно одной трети коллагенового домена. Делеция с.4600_6750+25del начиналась на границе экзона и интрона 45 и заканчивалась в интроне 85, вследствие чего произошла утрата приблизительно 717 аминокислот (р.Pro1536_Glu2252del), которые составляют почти половину коллагенового домена [26]. Это означает, что даже при потере 32–45% области тройной спирали, включая шарнирный регион, сохраняется возможность секреции и остаточного функционирования коллагена VII типа, что клинически выражается в поражении акральных участков кожи и потере ногтей [26]. Такие легкие последствия были объяснены сохранением мутантной молекулой резистентности к гидролизу, аффинности ее сайтов связывания с коллагеном IV типа и ламинином-332 и способности мутантных белков собираться в якорные фибриллы. Патогенность мутаций объяснялась тем, что укороченная молекула коллагена VII типа теряет свою гибкость и не может взаимодействовать со всеми своими белками-партнерами, стабилизирующими эпидермально-дермальное соединение, например, одновременно связываться с коллагеном IV типа и ламинином-332 [26].

Дистрофический ВБЭ только ногтей ассоциируется с миссенс-мутациями *COL7A1* [31]. Большинство случаев заболевания характеризуется доминантным наследованием.

Доминантный дистрофический ВБЭ только ногтей обычно развивается в результате гетерозиготных миссенс-мутаций, чаще всего приводящих к замене глицина на другую аминокислоту (табл. 5) [27, 28, 44, 45, 110]. Располагаются эти миссенс-мутации в участках гена, кодирующих коллагеновый домен белка, не концентрируясь в каком-либо определенном участке.

Редко наблюдается **рецессивный дистрофический ВБЭ только ногтей**. Мутации у описанных больных представляли собой замены нуклеотидов, причем лишь одна из них привела к замене глицина (табл. 6). В одном случае замена нуклеотида представляла собой мутацию сайта сплайсинга, при которой сохранилась рамка считывания. У каждого из двух описанных пациентов одна из мутаций — р.R28G в экзоне 1 и р.R137Q в экзоне 3 — располагалась в участке, кодирующем неколлагеновый NC1-домен [29, 32].

Спонтанно регрессирующий (self-improving) дистрофический ВБЭ представляет собой крайне редкую форму дистрофического ВБЭ. Описаны случаи с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием [38]. У небольшого числа больных спонтанно регрессирующим дистрофическим ВБЭ, у которых проводился поиск генетических нарушений, обнаруживались миссенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, мутации, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона, делеции с сохранением рамки считыва-

Таблица 5. Мутации, ассоциированные с доминантным дистрофическим ВБЭ только ногтей
Table 5. Mutations associated with dominant dystrophic epidermolysis bullosa nails only

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
р.G1595R (с.4783G>C)	Нет данных		[110]
р.G1776R (с.5326 G>A)	Экзон 61		[27]
р.G1776V (с.5327G>T)	Экзон 61		[111]
р.G2028R (с.6082G>A)	Экзон 73	Замена глицина	[28]
р.G2248R (с.6742G>A)	Экзон 85		[31]
р.G2251E (с.6752G>A)	Экзон 86		[45]
р.G2287R (с.6859G>A)	Экзон 87		[44]
р.P2394R (с.7181C>G)	Экзон 94		Замена пролина

Таблица 6. Мутации, ассоциированные с рецессивным дистрофическим ВБЭ только ногтей
Table 6. Mutations associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa, nails only

Мутация	Локализация	Характеристика мутаций	Ссылка
р.R137Q (с.410G>A) / р.A1225V (с.3674C>T)	Экзон 3 / Экзон 27	Замена аргинина на глутамин / Мутация сайта сплайсинга с делецией, сохраняющей рамку считывания	[32]
р.R28G (с.82A>G) / р.G2366A (с.7097G>C)	Экзон 1 / Экзон 92	Замена аргинина на глицин / Замена глицина на аланин	[29]

ния [38]. Несколько чаще они располагались в экзоне 73, однако в целом были равномерно распределены по участкам гена, кодирующим коллагеновый домен.

При доминантном наследовании преобладали гетерозиготные миссенс-мутации с заменой глицина в тройном спиральном домене (табл. 7) [38, 39]. Кроме того, в семье со спонтанно регрессирующим доминантным дистрофическим ВБЭ, развивавшимся в трех поколениях, обнаружена мутация сайта сплайсинга в виде трансверсии с.4120-1G>C последнего нуклеотида интрона 35 гена *COL7A1* [40]. Эта замена нуклеотида разрушила физиологический консенсусный 3'-акцепторный сайт сплайсинга, что привело к пропуску экзона 36 с сохра-

нением рамки считывания. Так как экзон 36 состоит из 78 пар нуклеотидов, синтезировался укороченный на 26 аминокислот белок [40].

При рецессивном наследовании спонтанно регрессирующего дистрофического ВБЭ обнаруживались в основном компаунд-гетерозиготные мутации, хотя описан также случай гомозиготной мутации (табл. 8) [116]. Одной из мутаций всегда была замена нуклеотида, которая обычно приводила к замене аминокислоты в полипептидной цепи. Чаще всего это были миссенс-мутации, приводившие к замене глицина. Тем не менее часто встречались мутации, приводящие к замене других аминокислот — пролина и аргинина [42,

Таблица 7. Мутации, ассоциированные со спонтанно регрессирующим доминантным дистрофическим ВБЭ
Table 7. Mutations associated with self-improving dominant dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
c.4120-1G>C	Инtron 35	Мутация сайта сплайсинга с пропуском экзона 36 при считывании	[40]
p.G1483D (c.4448G>A)	Экзон 42	Замена глицина	[112]
p.G1522E (c.4565G>A)	Экзон 45		[113]
p.G1673R (c.5017G>A)	Экзон 54		[114]
p.G1776V (c.5327G>T)	Экзон 61		[111]
p.G1830R	Нет данных		[115]
p.G2003R (c.6007G>A)	Экзон 73		[30]
p.G2037E (c.6110G>A)	Экзон 73		[41]
p.G2046S (c.6136G>A)	Экзон 73		[38]
p.G2233E (c.6698G>A)	Экзон 84		[96]
p.G2242E (c.6725G>A)	Экзон 85		[39]
p.G2431V (c.7292G>T)	Нет данных	[115]	

Таблица 8. Мутации, ассоциированные со спонтанно регрессирующим рецессивным дистрофическим ВБЭ
Table 8. Mutations associated with self-improving recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
c.497dupA / p.G2216E (c.6647G>A)	Нет данных	Сдвиг рамки считывания / Замена глицина	[115]
c.682+1G>A / p.G1910S	Инtron 5 / Экзон 68	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Замена глицина	[82]
p.G798R (c.2392G>A) / c.6246del27	Экзон 18 / Экзон 75	Мутация сайта сплайсинга / Делеция с сохранением рамки считывания	[81]
p.G1519D / p.G2251E	Экзон 44 / Экзон 86	Замена глицина / Замена глицина	[45]
c.4783-1G>A / p.P1699L	Нет данных	Мутация сайта сплайсинга / Замена пролина	[115]
c.5504delA / p.R2008H	Экзон 64 / Экзон 73	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Замена аргинина	[42]
p.P2259L (c.6776C>T) / p.P2259L (c.6776C>T)	Нет данных	Замена пролина / Замена пролина	[116]

115, 116]. В одном случае замена нуклеотида с.2392G>A оказалась мутацией сайта сплайсинга p.G798R [81].

Второй мутацией могла быть другая миссенс-мутация, которая могла привести к замене как глицина, так и другой аминокислоты. В комбинации с заменой с.2392G>A (p.G798R), приведшей к появлению мутации сайта сплайсинга, была обнаружена делеция с.6246del27, которая сохраняла рамку считывания и приводила к синтезу укороченного полипептида [81]. Вторая мутация могла приводить к образованию преждевременного стоп-кодона [42, 82, 115].

Кроме того, описан пациент со спонтанно регрессирующим дистрофическим ВБЭ, проявлявшимся при рождении генерализованными пузырьными высыпаниями, у которого одна миссенс-мутация (p.G2251E) наследовалась доминантно, а другая (p.G1519D) — рецессивно. Обследование родителей пациента, являвшихся гетеро-

зиготными носителями одной из этих мутаций, показало, что носительство мутации p.G2251E привело к дистрофии ногтей, но не к образованию пузырей на коже, а мутация p.G1519D в гетерозиготном состоянии была молчащей [45]. Однако в состоянии компаунд-гетерозиготности эти мутации проявились как генерализованное поражение кожи у новорожденного, которое тем не менее быстро регрессировало [45].

Ассоциация между фенотипами и генотипами при спонтанно регрессирующем дистрофическом ВБЭ остается неясной из-за небольшого числа случаев, в которых были определены патогенные мутации в *COL7A1* [38].

Инверсный дистрофический ВБЭ наследуется рецессивно. У больных выявляются компаунд-гетерозиготные или гомозиготные мутации гена *COL7A1* (табл. 9). Одной из мутаций обычно является мис-

Таблица 9. Мутации, ассоциированные с инверсным дистрофическим ВБЭ
Table 9. Mutations associated with dystrophic epidermolysis bullosa inversa

Мутация	Локализация	Характеристика мутации	Ссылка
p.K142R / p.G2775S	Экзон 3 / Экзон 112	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[117]
p.K142R / p.G2775S	Экзон 3 / Экзон 112		[35]
p.K142R / p.R2069C	Экзон 3 / Экзон 74	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[118]
p.R185X / p.R2622W	Экзон 5 / Экзон 105		[105]
p.R226X / p.G2088R	Экзон 5 / Экзон 75		[119]
p.R236X / p.R2063G	Экзон 6 / Экзон 74		[120]
p.Y444X / p.R2628W	Экзон 10 / Экзон 106		[119]
p.Gln455X / p.G2272A	Экзон 11 / Экзон 86		[35]
p.Arg578X / p.G2689R	Экзон 13 / Экзон 109		[35]
c.1874del2 / p.G2472D	Экзон 14 / Экзон 97		Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация
c.2051-1G>C / p.G2719A	Инtron 15 / Экзон 110	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[35]
c.2482delCT / p.R2622W	Экзон 19 / Экзон 105	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[106]
c.3551-3T>G / p.R2069C	Инtron 26 / Экзон 74	Мутация сайта сплайсинга / Миссенс-мутация	[6]
c.3894+1G>A / p.R2069C	Инtron 30 / Экзон 74	Мутация сайта сплайсинга с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[121]
p.R1340X / p.G1907D	Экзон 34 / Экзон 68	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[119]
p.R1340X / p.R2069C	Экзон 34 / Экзон 74		[121]
p.R1343X / p.R2069C	Экзон 34 / Экзон 74		[121]
p.G1347W / p.E2848X	Экзон 34 / Экзон 118		[35]
c.4918delG / p.G2213R	Экзон 52 / Экзон 83	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона / Миссенс-мутация	[35]
p.G1649R / Не найдена	Экзон 53 / Не найдена	Миссенс-мутация / Не найдена	
p.R1687X / p.G1907D	Экзон 54 / Экзон 68	Нонсенс-мутация / Миссенс-мутация	[35]
p.G1761A / p.G1761A	Экзон 60 / Экзон 60	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация	
p.G1899V / p.G1907D	Экзон 67 / Экзон 68	Вставка / Миссенс-мутация	[122]
c.5662insG / p.R2069C	Экзон 67 / Экзон 74		[35]
p.G1907E / p.G2602E	Экзон 68 / Экзон 105	Миссенс-мутация / Миссенс-мутация	[6]
p.R2069C / p.R2069C	Экзон 74 / Экзон 74		
p.G2695S / p.G2695S	Экзон 109 / Экзон 109		
p.G2775S / p.G2775S	Экзон 112 / Экзон 112		

сенс-мутация, приводящая чаще всего к замене глицина или реже — аргинина. Располагаются они преимущественно в коллагеновом тройном спиральном домене белка [35]. 31% замен глицина при инверсном ВБЭ расположены в субдомене COL19, что больше, чем можно было бы ожидать, даже несмотря на то, что COL19 является крупнейшим субдоменом, содержащим почти 16% повторов Gly-X-Y коллагена VII типа. В связи с этим предполагается, что замены глицина, расположенные на концах аминок- и карбоксильной областей тройного спирального домена, могут вызывать относительно легкий инверсный ВБЭ, вызывая менее выраженную дестабилизацию тройной спирали, чем замены глицина в центральной части коллагенового домена, включая шарнирный регион [35].

P. van den Akker и соавт. (2011) предположили, что развитие инверсного ВБЭ ассоциировано с миссенс-мутацией и свойствами заменяющей аминокислоты [35]. Если замены аргинина p.R2008G, p.R2069C и p.R2622W вызвали развитие инверсной формы болезни, то другие замены в этих же позициях приводили к развитию других форм дистрофического ВБЭ. Тем не менее отмечено, что мутация p.R2008G была также обнаружена в гомозиготном состоянии у пациента с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим ВБЭ, свидетельствуя, что характер замены аминокислоты при миссенс-мутации *COL7A1* не является единственным фактором, определяющим развитие инверсной формы болезни [35]. Как специфичная для инверсного дистрофического ВБЭ рассматривается миссенс-мутация p.R2069C, которая обнаруживалась преимущественно у пациентов с этой формой болезни, хотя она была выявлена также у пациентов с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести. Одна-

ко нельзя исключить, что у этих пациентов в конечном счете разовьется фенотип инверсного ВБЭ, поскольку могут пройти годы, прежде чем проявится инверсный фенотип [35].

Вторая мутация, которая обнаруживается в комбинации с миссенс-мутацией у больных инверсным ВБЭ, может быть нонсенс- или миссенс-мутацией, делецией или вставкой, а также мутацией сайта сплайсинга. Значительное число этих мутаций приводят к образованию преждевременного стоп-кодона и находятся в экзонах 1–28, кодирующих неколлагеновый NC1-домен белка. Кроме того, вторая мутация могла располагаться в коллагеновом тройном спиральном домене [35].

Тяжелый дистрофический ВБЭ — комбинация доминантной и рецессивной мутаций

Компаунд-гетерозиготность по доминантной и рецессивной мутациям *COL7A1* ассоциируется с тяжелым дистрофическим ВБЭ, хотя описан пациент с поражением кожи средней тяжести (табл. 10) [123, 124]. Заболевание развивается, когда доминантная мутация наследуется заболевшим от одного родителя, а рецессивная — от другого. При этом у родителя, являющегося носителем доминантной мутации, и часто у членов его семьи имеются проявления болезни, обычно легкие. У родителя, являющегося носителем рецессивной мутации, клинические проявления ВБЭ отсутствуют. Таким образом, признаком тяжелого дистрофического ВБЭ, вызванного комбинацией доминантной и рецессивной мутаций гена *COL7A1*, является развитие неожиданно тяжелых проявлений болезни у ребенка, родившегося в семье, где у одного из родителей и, возможно, у его родственников были только легкие проявления болезни [73].

Таблица 10. Мутации, описанные у больных тяжелым дистрофическим ВБЭ, вызванным комбинацией доминантной и рецессивной мутаций
Table 10. Mutations associated with severe dystrophic epidermolysis bullosa caused by the combination of dominant and recessive mutation

Доминантная мутация	Характеристика доминантной мутации	Рецессивная мутация	Характеристика рецессивной мутации	Ссылка
p.G2028R	Миссенс-мутация	c.1661del57	Делеция на границе экзона 13 и интрона 13 с нарушением сплайсинга и образованием преждевременного стоп-кодона	[125]
p.G2028W	Миссенс-мутация	c.8697del11	Делеция с образованием преждевременного стоп-кодона	[73]
p.G2028W	Миссенс-мутация	p.G1580L, p.P2438L	2 миссенс-мутации на одной аллели	[73]
p.G2043R	Миссенс-мутация	Не указано	Делеция на границе экзона 115 и интрона 115 с пропуском экзона 115 при считывании	[126]
p.R2791W	Миссенс-мутация	p.G2210V	Миссенс-мутация	[73]
p.R2791W	Миссенс-мутация	c.6900+4A>G c.7929+5 A>G	2 мутации сайта сплайсинга на одной аллели	[73]
p.G2351R	Миссенс-мутация	c.5103delCCinsG	Индел-мутация	[127]
p.Gly2233Asp	Миссенс-мутация	c.2587+40G>A (IVS19+40G>A)	Мутация сайта сплайсинга	[123]
p.R2791W	Миссенс-мутация	c.7875+1G>C	Мутация сайта сплайсинга с пропуском экзона 105	[73]

Генетические механизмы, определяющие тяжесть и характер клинических проявлений дистрофического ВБЭ

Несмотря на то что клиническая картина дистрофического ВБЭ может быть типичной для его клинических форм в определенные моменты времени, проявления болезни часто меняются со временем, что затрудняет ее диагностику. Отчасти изменения клинической картины болезни, проявляющейся с рождения или в младенческом возрасте, обусловлены ростом ребенка, отчасти они определяются естественной эволюцией проявлений отдельных клинических форм ВБЭ, течение которых со временем может стать более легким или более тяжелым [3]. С течением времени могут проявиться или исчезнуть какие-либо характерные признаки болезни. В младенческом возрасте при любой форме ВБЭ пузыри часто образуются на конечностях и вокруг области подгузника. Однако по мере роста и развития ребенка локализация пузырей обычно становится более характерной для соответствующего подтипа и клинической формы болезни. Например, при локализованном ВБЭ пузыри будут образовываться преимущественно на стопах, тогда как при среднетяжелых или тяжелых формах дистрофического ВБЭ более заметной становится тенденция к образованию пузырей в области костных выступов, например, на коленях и локтях. Инверсный рецессивный дистрофический ВБЭ обычно характеризуется генерализованным пузырьным поражением кожи средней степени тяжести в раннем возрасте, но позже, в детстве и во взрослом возрасте, высыпания появляются преимущественно в местах сгибов. Локализация высыпаний пруригиозного дистрофического ВБЭ также меняется с течением времени. После появления пруригоподобных узелков и линейных очагов поражения на голених высыпания, как правило, распространяются более проксимально, а со временем — также на руки. Появление характерных признаков пруригиозного ВБЭ может быть чрезвычайно отсроченным по времени, с началом в позднем взрослом возрасте [128]. В связи с этим может наблюдаться значительное фенотипическое совпадение между различными клиническими формами болезни [3]. Клинические проявления не всегда позволяют различить даже доминантный и рецессивный дистрофический ВБЭ в случае его легкого течения [48].

В связи с возможностью изменения локализации и распространенности поражения кожи с течением болезни клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза в неонатальном периоде рассматриваются как крайне ненадежное основание для различения даже отдельных субтипов ВБЭ и тем более — их клинических форм, что указывает на необходимость использования лабораторных методов диагностики [129]. Кроме того, это означает также невозможность прогнозировать течение заболевания на основании клинических данных, так как оно при сходных клинических проявлениях в младенческом или детском возрасте у взрослых может или стать более легким с ограниченным поражением кожи, или трансформироваться в тяжелое поражение кожи. Предполагается возможность прогнозировать течение дистрофического ВБЭ на основании анализа клинико-генетических корреляций [9, 73, 106]. Тяжесть клинических проявлений и течения болезни сопоставляется с типом наследования и типом мутаций гена *COL7A1* и их локализацией в гене.

На тип наследования может указать анализ родословной пациента. При рецессивном типе наследования родители пациента обычно здоровы. При доминантном дистрофическом ВБЭ поражение кожи и/или ногтей обычно наблюдается у родственников пациента. Иногда доминантное наследование прослеживается на протяжении нескольких поколений. Тем не менее миссенс-мутации с заменой глицина часто возникают *de novo*, и тогда пациент с доминантным дистрофическим ВБЭ рождается от здоровых родителей [130, 131].

Наиболее значимыми являются клинико-генетические корреляции при тяжелом рецессивном дистрофическом ВБЭ. Наличие мутаций на обоих аллелях гена *COL7A1*, характеризующее рецессивный дистрофический ВБЭ, ассоциируется с более тяжелым течением по сравнению с доминантным дистрофическим ВБЭ, при котором мутация располагается только на одной из двух аллелей [3]. Наиболее тяжелое течение болезни, ассоциированное со значительным сокращением жизни больного, более характерно в случае носительства на обоих аллелях гена мутаций, каждая из которых приводит к образованию преждевременного стоп-кодона — нонсенс-мутаций, делеций и вставок со сдвигом рамки считывания [9]. В ряде случаев образование преждевременного стоп-кодона вызывают мутации сайта сплайсинга. Все они приводят к отсутствию белка и якорных фибрилл в зоне дермо-эпидермального соединения и значительному ослаблению адгезии эпидермиса на дерме.

Выявление на обоих аллелях миссенс-мутаций, которые не приводят к образованию преждевременных стоп-кодонов, не исключает тяжелого течения болезни, так как на тяжесть клинических проявлений может влиять локализация мутаций [90]. Способность миссенс-мутаций приводить к тяжелому течению болезни обусловлена их расположением в определенных функционально и структурно значимых участках белка, к которым относятся коллагеновые субдомены, кодируемые экзонами 73–75 и располагающиеся рядом с неколлагеновым шарнирным регионом [73, 85, 132]. Это подтверждается результатами сравнения биологических последствий расположенных в экзоне 73 патогенных миссенс-мутаций p.G2006D, p.G2034R и p.G2015E, которые нарушали укладку и секрецию белка из клетки, а также ассоциировались с повышением чувствительности белка к расщеплению протеазами, и миссенс-мутации p.G1519D в экзоне 44, которая не влияла ни на укладку и секрецию белка из клетки, ни на функционирование якорных фибрилл и оставалась молчащей [90].

Центральный короткий коллагеновый субдомен, который кодируется экзоном 73 и содержит аминокислотные остатки 1994–2060 как часть 35-триплетного участка -Gly-X-Y-, находится между неколлагеновыми последовательностями длиной 6 и 39 аминокислотных остатков (шарнирный регион). Замена остатков глицина в этом коллагеновом субдомене может привести к большей дестабилизации тройной спирали, чем замена глицина в длинном непрерывном коллагеновом субдомене или в субдомене вблизи N- или C-конца полипептида, где располагается большинство молчащих замен, подобно заменам p.G1519G или p.G1347R. Эти длинные коллагеновые участки тройного спирального домена могут быть более стабильными, чем субдомен, кодируемый экзоном 73, рядом с шарнирным

регионом, и замена в них одного остатка глицина может не повлиять на функцию молекулы [90]. В связи с этим выявление в гене *COL7A1* миссенс-мутаций, расположенных в экзонах 73–75, в состоянии компунд-гетерозиготности или даже гомозиготности будет предполагать среднетяжелое или тяжелое течение дистрофического ВБЭ.

Анализ биологических эффектов, вызванных рядом расположенными миссенс-мутациями p.G2049E в экзоне 73 и p.R2063W в экзоне 74, в сравнении с миссенс-мутациями p.G2569R и p.G2575R в экзоне 103 обнаружил различия в биологических последствиях миссенс-мутаций, вызывающих тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ, в зависимости от их локализации [66]. Показано, что две миссенс-мутации, расположенные рядом с неколлагеновым шарнирным регионом, прерывающим тройную спираль, — p.G2049E в экзоне 73 и p.R2063W в экзоне 74 вызывали локальную дестабилизацию тройной спирали и снижали способность коллагена VII типа поддерживать клеточную адгезию и миграцию [66]. Мутации замены глицина p.G2049E и p.R2063W индуцировали образование мутантного коллагена VII типа со значительно сниженной способностью поддерживать миграцию кератиноцитов, что замедляет заживление эрозий у больных рецессивным дистрофическим ВБЭ [73, 82, 83]. Обнаружено также, что у вариантов белка коллагена VII типа, несущих мутации p.G2049E и p.R2063W, снижена способность поддерживать адгезию фибробластов, в связи с чем предполагается, что 678 аминокислот (остатки 1920–2603) внутри центральной части коллагенового домена рядом с шарнирным регионом содержат участок или участки связывания фибробластов [66]. Эти данные демонстрируют, что замены остатков глицина в этом центральном коротком коллагеновом субдомене, прилегающем к шарнирному региону, могут приводить к более выраженной дестабилизации белка, чем замена глициновых остатков внутри длинных непрерывных коллагеновых субдоменов, расположенных ближе к амино- и карбокситерминальным концам полипептида.

Другие биологические эффекты выявлены у миссенс-мутаций p.G2569R и p.G2575R в экзоне 103, которые приводят к замене глицина внутри тройного спирального коллагенового субдомена белка коллагена VII типа, состоящего из 74 непрерывных повторов Gly-X-Y, и в гомозиготном состоянии вызывают тяжелый рецессивный дистрофический ВБЭ [82, 83]. Эти мутации нарушали молекулярную стабильность и сборку тройной спирали белка [66]. Кроме того, замена аминокислоты p.G2575R повышала аффинность между мутантными молекулами [133]. Вследствие формирования дополнительных участков связывания внутри мутантного коллагенового субдомена мутантные молекулы, несущие замену глицина p.G2575R, быстро связываются между собой, тем самым вызывая образование патологических агрегатов. При этом у молекул коллагена VII типа с мутациями p.G2569R или p.G2575R, связанных между собой дисульфидными связями, снижена способность образовывать тримеры. Предполагается, что тяжелые клинические проявления болезни, вызванные этими заменами глицина, обусловлены их расположением рядом с NC2-доменом, который инициирует сборку тройной спирали коллагена и управляет антипараллельным формированием димера белка, поэтому возможно,

что эти аминокислоты локализируются внутри мотивов, необходимых для сборки тройной спирали коллагена VII типа [67].

При расположении миссенс-мутации в экзонах 73–75 только на одной аллели гена *COL7A1* обычно развивается доминантный дистрофический ВБЭ средней тяжести. Однако в случае миссенс-мутаций на клиническую картину болезни могут повлиять физико-химические свойства заменяющей аминокислоты и их отличия от заменяемой аминокислоты. Было показано, что гетерозиготная замена глицина на аланин p.G2028A привела к развитию классических проявлений доминантного дистрофического ВБЭ средней тяжести, но замена глицина на аргинин p.G2028R стала причиной развития пруритинозного дистрофического ВБЭ [135]. Так как аргинин является основной аминокислотой и имеет более крупную боковую цепь, чем аланин, который является нейтральной аминокислотой, предполагается, что свойства аминокислот играют важную роль в определении конформации белка [135].

S. Pruneddu и соавт. (2011) сравнили последствия замены глицина в позиции 2366 на различные аминокислотные остатки, отметив, что в гетерозиготном состоянии миссенс-мутации замены на аланин (p.G2366A), серин (p.G2366S) и цистеин (p.G2366C) клинически не проявляются, хотя в компунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями они ассоциировались с легкими или среднетяжелыми проявлениями рецессивного дистрофического ВБЭ [29, 48, 135]. При этом другая замена в той же позиции — на валин (p.G2366V) — в гетерозиготном состоянии вызвала доминантный пруритинозный дистрофический ВБЭ [136]. В связи с этим сделано предположение, что замена Gly2366 более объемным остатком, таким как валин, делает дестабилизацию тройной спирали наиболее вероятной и, таким образом, вызывает доминантный пруритинозный дистрофический ВБЭ, в то время как меньшие по размеру замещающие аминокислоты, такие как аланин, серин и цистеин, являются в гетерозиготном состоянии молчащими [29, 59].

Показано возможное влияние различий физико-химических свойств заменяемой и заменяющей аминокислот при миссенс-мутации на выраженность клинических проявлений болезни на примере замены глицина в позиции 2623. Миссенс-мутация замены глицина на серин p.G2623S в гетерозиготном состоянии клинически не проявлялась, и поэтому рассматривается как рецессивная [137]. Тем не менее замена глицина на цистеин p.G2623C в гетерозиготном состоянии привела к развитию претибиального доминантного дистрофического ВБЭ [20]. Такие различия в последствиях двух мутаций в одной позиции 2623 были объяснены близким расположением заменившей глицин аминокислоты к аминокислотному остатку цистеина в позиции 2625, который важен для образования димера коллагена VII типа из-за своей способности образовывать дисульфидные связи. Дестабилизирующее действие цистеина и серина на состояние тройной спирали коллагена считается похожим [59]. Однако цистеин, заменяющий глицин в позиции 2623, оказывается способен образовывать дисульфидную связь с цистеином в позиции 2625 внутри тройной спирали коллагена, что нарушает формирование димера белка. В связи с этим было сделано заключение, что замена цистеином нарушает сборку коллагена VII в большей степени, чем замена серином, и потому

наследуется доминантно, так как проявляет себя клинически в гетерозиготном состоянии [137]. N. Almaani и соавт. (2011) также связывают тип наследования со свойствами заменяющей глицин аминокислоты и указывают на возможность доминантного, и рецессивного наследования замен глицина в позициях 1522, 2009, 2061, 2073, 2233, 2366, 2623 и 2719 [112]. A. Christiano и соавт. (1996) считают, что на тип наследования могут повлиять не только свойства замещающей аминокислоты, но и ее позиция в полипептидной цепи белка [83].

Проводился анализ влияния других генетических факторов на тяжесть течения болезни. Роль второй мутации в определении тяжести рецессивного дистрофического ВБЭ обсуждали R. Gardella и соавт. (2002), которые выявили у двух пациентов в состоянии компаунд-гетерозиготности миссенс-мутацию p.R2063W (с.6187C>T) в экзоне 74, но у одного из них второй мутацией была вставка с.344insG в экзоне 3, приведшая к образованию преждевременного стоп-кодона и развитию тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ, а у другой пациентки с рецессивным дистрофическим ВБЭ средней тяжести — замена с.4965C>T, создавшая новый сайт сплайсинга в экзоне 53 [138].

Обнаруженная в комбинации с миссенс-мутацией p.R2063W вставка с.344insG вызывает образование преждевременного стоп-кодона, и в связи с этим ожидается, что аллель, несущая вставку с.344insG, белка не синтезирует [138]. Другая мутация, выявленная в комбинации с миссенс-мутацией p.R2063W и обозначенная как с.4965C>T, заменила нуклеотид в позиции -16 от конца экзона 53, создав новый GT канонический донорский сайт сплайсинга внутри экзона 53. Использование аномального сайта сплайсинга привело к делеции 17 пар нуклеотидов и образованию преждевременного стоп-кодона, что было обнаружено при исследовании мРНК пациентки. Тем не менее часть мРНК у носителя мутации с.4965C>T по-прежнему синтезировалась с использованием канонического сайта сплайсинга, что давало возможность синтезировать некоторое количество нормальных полипептидных цепей, способных собираться в частично функциональные молекулы коллагена VII типа и якорные фибриллы, и обусловило более легкий фенотип заболевания средней тяжести [138].

Эти результаты соответствуют данным A. Christiano и соавт. (1996), обследовавшим 3 пациентов с различной тяжестью рецессивного дистрофического ВБЭ, у которых одна мутация сопровождалась образованием преждевременного стоп-кодона, а тип второй мутации у них различался [139]. Было обнаружено, что самым тяжелым было течение рецессивного дистрофического ВБЭ у пациента, у которого мутация, вызвавшая образование преждевременного стоп-кодона, находилась в состоянии компаунд-гетерозиготности с другой мутацией, приведшей к образованию преждевременного стоп-кодона, а наиболее легким было течение заболевания у пациента с комбинацией мутации, сопровождавшейся образованием преждевременного стоп-кодона, и миссенс-мутации [139].

Не оправдалось предположение о большей тяжести дистрофического ВБЭ в случае более раннего расположения преждевременного стоп-кодона в последовательности ДНК [140]. A. Ishiko и соавт. (2004) описали пациента с легким течением рецессивного дистрофического ВБЭ средней тяжести с акральным поражением,

вызванного комбинацией делеции с.5504delA в экзоне 64 и мутации сайта сплайсинга с.6573+1G>C в донорском сайте сплайсинга интрона 81, образовавших преждевременные стоп-кодона в последовательности ДНК раньше, чем у пациента с тяжелыми проявлениями болезни, вызванной делецией с.5818delC в экзоне 70 и мутацией с.6573+1G>C в интроне 81 [140, 141].

Непредсказуемыми и разнообразными могут оказаться последствия мутаций, влияющих на сплайсинг — соединение последовательностей кодирующих экзонов после вырезания разделяющих их некодирующих интронов. В основе мутаций сайта сплайсинга обычно лежат точечные замены нуклеотидов на границе экзона и интрона, хотя возможно формирование скрытого сайта сплайсинга в результате миссенс-мутаций или делеций, расположенных на определенном расстоянии от непосредственной границы экзона и интрона. Результатом мутаций сайта сплайсинга может быть образование преждевременного стоп-кодона в последовательности синтезированной мРНК с развитием тяжелого заболевания, даже если в результате мутации происходит замена одного нуклеотида без образования преждевременного стоп-кодона в последовательности ДНК [142–144]. Так, диагноз тяжелого рецессивного дистрофического ВБЭ был установлен двум пациентам из одной семьи, у которых была выявлена гомозиготная замена нуклеотида с.7249C>G в экзоне 94, последствия которой должны были быть ограничены заменой глутамина на глутаминовую кислоту (p.Gln2417Glu) [143]. Тем не менее эта замена нуклеотида с.7249C>G вызвала активацию скрытого донорского сайта сплайсинга и соответственно привела к aberrантному сплайсингу, который привел к делеции 26 нуклеотидов (p.Q2417Sfs*57), сдвигу рамки считывания мРНК *COL7A1* с образованием преждевременного стоп-кодона, что ассоциировалось с тяжелым течением болезни [143].

С другой стороны, в результате формирования скрытого сайта сплайсинга возможен также пропуск при считывании экзона, несущего нулевую мутацию, что приведет к укорочению белка, но сохранит его функциональность и сдвигает проявления болезни более легкими [17, 40, 95, 96, 99]. Кроме того, в результате мутаций сайта сплайсинга возможен синтез нескольких мутантных мРНК с сохранением синтеза нормальной мРНК на каноническом сайте сплайсинга с неопределенным соотношением между количеством аномальной и нормальной мРНК [138]. При достаточном количестве нормальной мРНК клинические проявления болезни будут более легкими. Это требует исследования последовательности нуклеотидов на границах экзон — интрон и исследования последовательностей образующихся мРНК.

Прогнозирование развития легких и среднетяжелых поражений в отличие от тяжелых форм дистрофического ВБЭ считается затруднительным и более неопределенным [9]. Считается, что выявление миссенс-мутаций, ассоциированных с положительным, хотя и ослабленным свечением антител к коллагену VII типа при иммунофлюоресцентном окрашивании предсказывает более легкие клинические проявления [9]. Получены данные об ассоциации характера мутаций гена *COL7A1* с определенными клиническими формами дистрофического ВБЭ. Некоторые миссенс-мутации *COL7A1*, сопровождающиеся заменой глицина или аргинина в белке, связываются с развитием инверсного

рецессивного ВБЭ с предположением, что они могут влиять на термостабильность коллагена VII типа [35]. Выявление у больных инверсным дистрофическим ВБЭ миссенс-мутаций p.G1907D и p.G1907E, приведших к замене глицина на аспарат и глутаминовую кислоту соответственно, позволило предполагать, что развитие инверсной формы болезни может быть ассоциировано с заменой глицина отрицательно заряженными аминокислотами [120].

С миссенс-мутациями чаще всего ассоциировано развитие других легких форм дистрофического ВБЭ — локализованного и пруригинозного. Пруригинозный дистрофический ВБЭ в 52,7% случаев ассоциирован с заменами глицина, за которыми по частоте встречаемости в 33,8% случаев следуют мутации, приводящие к пропуску экзона при считывании с сохранением его рамки [95]. Еще в 8,1% случаев этой формы болезни выявлялись миссенс-мутации, при которых происходила замена не глицина, а другой аминокислоты, и только в 5,4% случаев обнаруживалась мутация с образованием преждевременного стоп-кодона [93]. Предполагается возможность носительства частью пациентов, у которых была диагностирована идиопатическая ониходистрофия на ногах, определенных мутаций *COL7A1* с заменой глицина, таких как p.G2251E или p.G2287R [44]. При этом не отмечается концентрации этих мутаций в структурно важном участке, кодируемом экзонами 73–75 и располагающемся рядом с шарнирным регионом. Патогенные мутации в данных случаях распределены по всей последовательности гена.

Выявление клинико-генетических корреляций затрудняется тем, что одинаковые мутации могут приводить к развитию различных форм дистрофического ВБЭ у разных больных, даже у членов одной семьи [82, 145–147]. Это было подтверждено H. Nakamura и соавт. (2004), которые обнаружили гетерозиготную миссенс-мутацию p.G2028R у больных пруригинозным ВБЭ, у пациентов с ВБЭ только ногтей и при классических проявлениях доминантного дистрофического ВБЭ средней тяжести [28]. Миссенс-мутации p.G2034R и p.G2043R также обнаруживались как при пруригинозном доминантном ВБЭ, так и при доминантном ВБЭ средней тяжести [148, 149]. Различия клинических проявлений в случае носительства одинаковой патогенной мутации могут быть объяснены действием других факторов на формирование патологических изменений, в частности влиянием микроокружения в зоне дермо-эпидермального соединения [80]. К факторам, способным стимулировать патологические процессы и ухудшить тяжесть течения дистрофического ВБЭ, относят высокую активность протеолитических ферментов и трансформирующего фактора роста- β , активацию ангиогенеза [75]. W. Deng и соавт. (2008) предположили возможность существования гендерных различий тяжести течения дистрофического ВБЭ [150]. Обследовав членов большой семьи, страдающих дистрофическим ВБЭ, вызванным гетерозиготной мутацией p.G1700D (с.5099G>A) в экзоне 56 гена *COL7A1*, они обнаружили в этой семье более тяжелые клинические проявления у женщин по сравнению с мужчинами [150]. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные о факторах, способных влиять на формирование клинической картины дистрофического ВБЭ, получены при обследо-

вании небольшого числа больных и не считаются достаточно надежными из-за невозможности их оценки статистическими методами [75, 80].

Заключение

На тяжесть клинических проявлений дистрофического ВБЭ влияют: тип наследования — доминантный или рецессивный, что определяется наличием мутаций на одной или двух аллелях гена *COL7A1* соответственно, тип мутации, ее локализация в нуклеотидной последовательности гена и соответственно аминокислотной последовательности белка, ее влияние на сплайсинг, а также различия свойств заменяемой и заменяющей аминокислот в случае миссенс-мутаций.

Наиболее тяжелое течение дистрофического ВБЭ, ассоциированное со значительным сокращением продолжительности жизни, можно прогнозировать путем выявления гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций, приводящих к формированию преждевременных стоп-кодонов на обеих аллелях гена, а также замен аминокислот в структурно и функционально значимых участках белка, в первую очередь — в случае их расположения рядом с его шарнирным регионом. Непредсказуемость последствий нарушения сплайсинга в результате мутаций сайта сплайсинга затрудняет проведение клинико-генетических корреляций и требует анализа последовательности нуклеотидов на границах экзон — интрон и определения уровня продукции и последовательностей синтезируемой мРНК, которая может в случае аномального сплайсинга образовываться в нескольких вариантах с различным соотношением нормальной и аномальной мРНК. Затруднит проведение клинико-генетических корреляций может также влияние негенетических факторов, таких как микроокружение в зоне дермо-эпидермального соединения или пол пациентов, однако можно предположить, что их роль более значима при легких и среднетяжелых формах заболевания.

Выявление мутаций, сопровождающихся образованием преждевременных стоп-кодонов, имеет значение не только для прогнозирования тяжелого течения дистрофического ВБЭ. Перспективными считаются методы генной терапии [151]. В настоящее время разрабатываются методы, позволяющие пропускать при считывании генетической информации экзон, несущий преждевременный стоп-кодон, что позволяет синтезировать укороченный, но сохраняющий свою функциональность белок и облегчать тем самым течение болезни. Кроме того, показана способность некоторых лекарственных препаратов индуцировать пропуск экзона, содержащего преждевременный стоп-кодон. К таким препаратам относится гентамицин, его эффективность в восстановлении экспрессии коллагена VII типа и стимуляции заживления длительно существующих эрозий и язв при тяжелом рецессивном дистрофическом ВБЭ была показана по результатам терапии нескольких пациентов [152]. В связи с этим выявление в результате генетических исследований мутаций, сопровождающихся образованием преждевременных стоп-кодонов, может стать основанием для назначения гентамицина больным тяжелым дистрофическим ВБЭ с длительно существующими эрозиями и язвами. ■

Литература/References

- Parente MG, Chung LC, Ryyänen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(16):6931–6935. doi: 10.1073/pnas.88.16.6931
- Christiano AM, Greenspan DS, Lee S, Uitto J. Cloning of human type VII collagen. Complete primary sequence of the alpha 1(VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Biol Chem*. 1994;269(32):20256–20262.
- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004
- van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci*. 2009;56(1):9–18. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.015
- Tidman MJ, Eady RA. Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique. *J Invest Dermatol*. 1985;84(5):374–377. doi: 10.1111/1523-1747.ep12265460
- Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol*. 2017;57–58:76–85. doi: 10.1016/j.matbio.2016.07.009
- Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):107–114. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020
- Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70–77. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384; quiz 385–386. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402; quiz 403–404. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
- Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):651–660.
- Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):203–211. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.035
- Sawamura D, Nizeki H, Miyagawa S, Shinkuma S, Shimizu H. A novel indel COL7A1 mutation 8068del17insGA causes dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):995–997. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07148.x
- Shimizu Y, Kotobuki Y, Arase N, Arase H, Katayama I, Fujimoto M. A case of pretibial epidermolysis bullosa with novel mutations of the COL7A1 gene. *Ann Dermatol*. 2022;34(1):81–83. doi: 10.5021/ad.2022.34.1.81
- Richey P, Holt M, Crotts S, Jabbari A. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa associated with aberrant exon splicing of type VII collagen. *JAAD Case Rep*. 2019;5(9):779–781. doi: 10.1016/j.jidcr.2019.06.032
- Vaccaro M, Guarneri C, Guarneri F, Lentini M, Cannavò SP. Dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa in an Italian family. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(6):1207–1209. doi: 10.1111/pde.14331
- Tang WY, Lee KC, Chow TC, Lo KK. Three Hong Kong Chinese cases of pretibial epidermolysis bullosa: a genodermatosis that can masquerade as an acquired inflammatory disease. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(3):149–153. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00440.x
- Christiano AM, Lee JY, Chen WJ, LaForgia S, Uitto J. Pretibial epidermolysis bullosa: genetic linkage to COL7A1 and identification of a glycine-to-cysteine substitution in the triple-helical domain of type VII collagen. *Hum Mol Genet*. 1995;4(9):1579–1583. doi: 10.1093/hmg/4.9.1579
- Masunaga T, Kubo A, Ishiko A. Splice site mutation in COL7A1 resulting in aberrant in-frame transcripts identified in a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial. *J Dermatol*. 2018;45(6):742–745. doi: 10.1111/1346-8138.14271
- Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3498–3509. doi: 10.1172/JCI68127
- Lee HS, Park K, Son SJ, Song KY, Kim SE. Pretibial epidermolysis bullosa: is this case a new subtype with loss of types IV and VII collagen? *Int J Dermatol*. 2009;48(8):879–881. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03983.x
- Liu YH, Shang X, Li ZT, Wu YM, Li LF, Xu XM. A novel COL7A1 gene mutation causing pretibial epidermolysis bullosa: report of a Chinese family with intra-familial phenotypical diversity. *Gene*. 2013;524(2):377–380. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.143
- Jin L, Li Z, Xin C, Tang L, Zhang X, Zhang B, et al. A novel mutation of COL7A1 in a Chinese DEB-Pt family and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1508–1512. doi: 10.1111/jocd.13172
- Chmel N, Bornert O, Hausser I, Grüniger G, Borozkin W, Kohlhase J, et al. Large deletions targeting the triple-helical domain of collagen VII lead to mild acral dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):987–991. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.014
- Dharma B, Moss C, McGrath JA, Mellerio JE, Ilchysyn A. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa presenting as familial nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(1):93–96. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.0801.x
- Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Sato-Matsumura KC, LaDuca J, Lee JY, et al. The G2028R glycine substitution mutation in COL7A1 leads to marked inter-familial clinical heterogeneity in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*. 2004;34(3):195–200. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.02.005
- Pruneddu S, Castiglia D, Floriddia G, Cottoni F, Zambruno G. COL7A1 Recessive mutations in two siblings with distinct subtypes of dystrophic epidermolysis bullosa: pruriginosa versus nails only. *Dermatology*. 2011;222(1):10–14. doi: 10.1159/000322619
- Takashima S, Fujita Y, Shinkuma S, Shimizu S, Hasegawa T, Amizuka N, et al. Calcinosis cutis in self-healing dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2020;47(12):e457–e458. doi: 10.1111/1346-8138.15597
- Yang R, Duan Y, Kong Q, Li W, Xu J, Xia X, et al. What do we learn from dystrophic epidermolysis bullosa, nails only? Idiopathic

- nail dystrophy may harbor a COL7A1 mutation as the underlying cause. *J Dermatol.* 2020;47(7):782–786. doi: 10.1111/1346-8138.15372
32. Guerra L, Condorelli AG, Fortugno P, Calabresi V, Pedicelli C, Di Zenzo G, et al. Epidermolysis bullosa (EB) acquisita in an adult patient with previously unrecognized mild dystrophic EB and biallelic *COL7A1* mutations. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):411–415. doi: 10.2340/00015555-2851
33. Drera B, Castiglia D, Zoppi N, Gardella R, Tadini G, Floriddia G, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa in Italy: clinical and molecular characterization. *Clin Genet.* 2006;70(4):339–347. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00679.x
34. McGrath JA, Schofield OM, Eady RA. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):617–625. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb13109.x
35. van den Akker PC, Mellerio JE, Martinez AE, Liu L, Meijer R, Dopping-Hepenstal PJ, et al. The inversa type of recessive dystrophic epidermolysis bullosa is caused by specific arginine and glycine substitutions in type VII collagen. *J Med Genet.* 2011;48(3):160–167. doi: 10.1136/jmg.2010.082230
36. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:275–284. doi: 10.2147/CCID.S54681
37. Woodley DT, Cogan J, Mosallaei D, Yim K, Chen M. Characterization of mutant type VII collagens underlying the inversa subtype of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci.* 2021;104(2):104–111. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.09.006
38. Shi BJ, Zhu XJ, Liu Y, Hao J, Yan GF, Wang SP, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn: a novel de novo mutation in the *COL7A1* gene. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):438–442. doi: 10.1111/ijd.12704
39. Murase K, Kanoh H, Ishii N, Hashimoto T, Nakano H, Sawamura D, et al. Bullous dermolysis of the newborn and dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa within the same family: two phenotypes associated with a *COL7A1* mutation. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):730–731. doi: 10.2340/00015555-1154
40. Christiano AM, Fine JD, Uitto J. Genetic basis of dominantly inherited transient bullous dermolysis of the newborn: a splice site mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol.* 1997;109(6):811–814. doi: 10.1111/1523-1747.ep12341013
41. Diociaiuti A, Guerriero C, Cesario C, Rossi S, Rotunno R, Zambruno G, et al. Self-improving dominant dystrophic epidermolysis bullosa: phenotypic variability associated with *COL7A1* mutation p.Gly2037Glu. *Eur J Dermatol.* 2020;30(6):753–754. doi: 10.1684/ejd.2020.3922
42. Nakano H, Toyomaki Y, Ohashi S, Nakano A, Jin H, Munakata T, et al. Novel *COL7A1* mutations in a Japanese family with transient bullous dermolysis of the newborn associated with pseudosyndactyly. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):179–182. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07955.x
43. Sawamura D, Sato-Matsumura K, Shibata S, Tashiro A, Furue M, Goto M, et al. *COL7A1* mutation G2037E causes epidermal retention of type VII collagen. *J Hum Genet.* 2006;51(5):418–423. doi: 10.1007/s10038-006-0378-5
44. Shimizu H, Hammami-Hauasli N, Hatta N, Nishikawa T, Bruckner-Tuderman L. Compound heterozygosity for silent and dominant glycine substitution mutations in *COL7A1* leads to a marked transient intracytoplasmic retention of procollagen VII and a moderately severe dystrophic epidermolysis bullosa phenotype. *J Invest Dermatol.* 1999;113(3):419–421. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00713.x
45. Hammami-Hauasli N, Raghunath M, Küster W, Bruckner-Tuderman L. Transient bullous dermolysis of the newborn associated with compound heterozygosity for recessive and dominant *COL7A1* mutations. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1214–1219. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00394.x
46. Hamada T, Fukuda S, Ishii N, Abe T, Nagata K, Koro O, et al. A Japanese family with dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a new glycine substitution in the triple-helical collagenous domain of type VII collagen. *J Dermatol Sci.* 2009;54(3):212–214. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.003
47. Apalla Z, Lallas A, Karakyriou E, Karatolias A, Sotiriou E, Chaidemenos G. Pretibial epidermolysis bullosa mimicking hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):e197–199. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05778.x
48. Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J. Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol.* 1999;8(2):140–142. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00362.x
49. Christiano AM, Hoffman GG, Chung-Honet LC, Lee S, Cheng W, Uitto J, et al. Structural organization of the human type VII collagen gene (*COL7A1*), composed of more exons than any previously characterized gene. *Genomics.* 1994;21(1):169–179. doi: 10.1006/geno.1994.1239
50. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol.* 1986;103(4):1577–1586. doi: 10.1083/jcb.103.4.1577
51. Uitto J, Chung-Honet LC, Christiano AM. Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp Dermatol.* 1992;1(1):2–11. doi: 10.1111/j.1600-0625.1992.tb00065.x
52. Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1993;101(3):252–255. doi: 10.1111/1523-1747.ep12365129
53. Ryyänen J, Sollberg S, Parente MG, Chung LC, Christiano AM, Uitto J. Type VII collagen gene expression by cultured human cells and in fetal skin. Abundant mRNA and protein levels in epidermal keratinocytes. *J Clin Invest.* 1992;89(1):163–168. doi: 10.1172/JCI115557
54. Lunstrum GP, Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Large complex globular domains of type VII procollagen contribute to the structure of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1986;261(19):9042–9048.
55. Greenspan DS. The carboxyl-terminal half of type VII collagen, including the non-collagenous NC-2 domain and intron/exon organization of the corresponding region of the *COL7A1* gene. *Hum Mol Genet.* 1993;2(3):273–278. doi: 10.1093/hmg/2.3.273
56. Nyström A, Bernasconi R, Bornert O. Therapies for genetic extracellular matrix diseases of the skin. *Matrix Biol.* 2018;71–72:330–347. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.010
57. Ishikawa Y, Ito S, Nagata K, Sakai LY, Bächinger HP. Intracellular mechanisms of molecular recognition and sorting for transport of large extracellular matrix molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(41):E6036–E6044. doi: 10.1073/pnas.1609571113
58. Gatsseva A, Sin YY, Brezzo G, Van Agtmael T. Basement membrane collagens and disease mechanisms. *Essays Biochem.* 2019;63(3):297–312. doi: 10.1042/EBC20180071
59. Persikov AV, Pillitteri RJ, Amin P, Schwarze U, Byers PH, Brodsky B. Stability related bias in residues replacing glycines within the collagen triple helix (Gly-Xaa-Yaa) in inherited connective tissue disorders. *Hum Mutat.* 2004;24(4):330–337. doi: 10.1002/humu.20091
60. Fritsch A, Spassov S, Elfert S, Schlosser A, Gache Y, Meneguzzi G, et al. Dominant-negative effects of *COL7A1* mutations can be rescued by controlled overexpression of normal collagen VII. *J Biol Chem.* 2009;284(44):30248–30256. doi: 10.1074/jbc.M109.045294
61. Bächinger HP, Morris NP, Lunstrum GP, Keene DR, Rosenbaum LM, Compton LA, et al. The relationship of the biophysical and biochemical characteristics of type VII collagen to the function of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1990;265(17):10095–10101.
62. Chen M, Marinkovich MP, Veis A, Cai X, Rao CN, O'Toole EA, et al. Interactions of the amino-terminal noncollagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix components. A potential role in epidermal-dermal adherence in human skin. *J Biol Chem.* 1997;272(23):14516–14522. doi: 10.1074/jbc.272.23.14516
63. Chen M, Marinkovich MP, Jones JC, O'Toole EA, Li YY, Woodley DT. NC1 domain of type VII collagen binds to the beta3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J Invest Dermatol.* 1999;112(2):177–183. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00491.x

64. Brittingham R, Uitto J, Fertala A. High-affinity binding of the NC1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(3):692–699. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.034
65. Gebauer JM, Flachsenberg F, Windler C, Richer B, Baumann U, Seeger K. Structural and biophysical characterization of the type VII collagen vWFA2 subdomain leads to identification of two binding sites. *FEBS Open Bio*. 2020;10(4):580–592. doi: 10.1002/2211-5463.12807
66. Woodley DT, Hou Y, Martin S, Li W, Chen M. Characterization of molecular mechanisms underlying mutations in dystrophic epidermolysis bullosa using site-directed mutagenesis. *J Biol Chem*. 2008;283(26):17838–17845. doi: 10.1074/jbc.M709452200
67. Chen M, Keene DR, Costa FK, Tahk SH, Woodley DT. The carboxyl terminus of type VII collagen mediates antiparallel dimer formation and constitutes a new antigenic epitope for epidermolysis Bullosa acquisita autoantibodies. *J Biol Chem*. 2001;276(24):21649–21655. doi: 10.1074/jbc.M100180200
68. Bruckner-Tuderman L, Nilssen O, Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT, Kalinke DU, Gedde-Dahl T Jr, et al. Immunohistochemical and mutation analyses demonstrate that procollagen VII is processed to collagen VII through removal of the NC-2 domain. *J Cell Biol*. 1995;131(2):551–559. doi: 10.1083/jcb.131.2.551
69. Rattenholl A, Pappano WN, Koch M, Keene DR, Kadler KE, Sasaki T, et al. Proteinases of the bone morphogenetic protein-1 family convert procollagen VII to mature anchoring fibril collagen. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26372–26378. doi: 10.1074/jbc.M203247200
70. Colombo M, Brittingham RJ, Klement JF, Majsterek I, Birk DE, Uitto J, et al. Procollagen VII self-assembly depends on site-specific interactions and is promoted by cleavage of the NC2 domain with procollagen C-proteinase. *Biochemistry*. 2003;42(39):11434–11442. doi: 10.1021/bi034925d
71. Shimizu H, Ishiko A, Masunaga T, Kurihara Y, Sato M, Bruckner-Tuderman L, et al. Most anchoring fibrils in human skin originate and terminate in the lamina densa. *Lab Invest*. 1997;76(6):753–763.
72. Villone D, Fritsch A, Koch M, Bruckner-Tuderman L, Hansen U, Bruckner P. Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: anchoring fibril-collagen VII tightly binds to banded collagen fibrils. *J Biol Chem*. 2008;283(36):24506–24513. doi: 10.1074/jbc.M802415200
73. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet*. 2007;44(3):181–192. doi: 10.1136/jmg.2006.045302
74. Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res*. 1994;287(1):16–22. doi: 10.1007/BF00370713
75. Nyström A, Bruckner-Tuderman L, Kiritsi D. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Secondary Disease Mechanisms and Disease Modifiers. *Front Genet*. 2021;12:737272. doi: 10.3389/fgene.2021.737272
76. Culbertson MR. RNA surveillance. Unforeseen consequences for gene expression, inherited genetic disorders and cancer. *Trends Genet*. 1999;15(2):74–80. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01658-8
77. Urlaub G, Mitchell PJ, Ciudad CJ, Chasin LA. Nonsense mutations in the dihydrofolate reductase gene affect RNA processing. *Mol Cell Biol*. 1989;9(7):2868–2880. doi: 10.1128/mcb.9.7.2868-2880.1989
78. Cui Y, Hagan KW, Zhang S, Peltz SW. Identification and characterization of genes that are required for the accelerated degradation of mRNAs containing a premature translational termination codon. *Genes Dev*. 1995;9(4):423–436. doi: 10.1101/gad.9.4.423
79. McIntosh I, Hamosh A, Dietz HC. Nonsense mutations and diminished mRNA levels. *Nat Genet*. 1993;4(3):219. doi: 10.1038/ng0793-219
80. Kern JS, Grüninger G, Imsak R, Müller ML, Schumann H, Kiritsi D, et al. Forty-two novel COL7A1 mutations and the role of a frequent single nucleotide polymorphism in the MMP1 promoter in modulation of disease severity in a large European dystrophic epidermolysis bullosa cohort. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1089–1097. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09333.x
81. Oh SW, Lee JS, Kim MY, Kim SC. COL7A1 mutational analysis in Korean patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1260–1264. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08191.x
82. Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, Petit E, Rivers CA, Prost C, et al. Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation. *Am J Hum Genet*. 1997;61(3):599–610. doi: 10.1086/515495
83. Christiano AM, McGrath JA, Tan KC, Uitto J. Glycine substitutions in the triple-helical region of type VII collagen result in a spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes and patterns of inheritance. *Am J Hum Genet*. 1996;58(4):671–681
84. Schwieger-Briel A, Weibel L, Chmel N, Leppert J, Kernland-Lang K, Grüninger G, et al. A COL7A1 variant leading to in-frame skipping of exon 15 attenuates disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1308–1311. doi: 10.1111/bjd.13945
85. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 2008;17(7):553–568. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00723.x
86. Järvikallio A, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular basis of dystrophic epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene (COL7A1). *Hum Mutat*. 1997;10(5):338–347. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:5<338::AID-HUMU2>3.0.CO;2-B
87. Mecklenbeck S, Hammami-Hausli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W, et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1999;112(3):398–400. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00518.x
88. Iwata T, Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, Tamai K, Tomita Y. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa caused by a novel G2037R mutation and by a known G2028R mutation in the type VII collagen gene (COL7A1). *J Dermatol*. 2006;33(8):550–556. doi: 10.1111/j.1346-8138.2006.00130.x
89. Christiano AM, Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. Revelations from the paradigms of epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*. 1996;5(1):1–11. doi: 10.1111/j.1600-0625.1996.tb00086.x
90. Hammami-Hausli N, Schumann H, Raghunath M, Kilgus O, Lüthi U, Luger T, et al. Some, but not all, glycine substitution mutations in COL7A1 result in intracellular accumulation of collagen VII, loss of anchoring fibrils, and skin blistering. *J Biol Chem*. 1998;273(30):19228–19234. doi: 10.1074/jbc.273.30.19228
91. Sakuntabhai A, Hammami-Hausli N, Bodemer C, Rochat A, Prost C, Barrandon Y, et al. Deletions within COL7A1 exons distant from consensus splice sites alter splicing and produce shortened polypeptides in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):737–748. doi: 10.1086/302029
92. Tey HL, Lee AD, Almaani N, McGrath JA, Mills KC, Yosipovitch G. Epidermolysis bullosa pruriginosa masquerading as psychogenic pruritus. *Arch Dermatol*. 2011;147(8):956–960. doi: 10.1001/archdermatol.2011.189
93. Kim WB, Alavi A, Walsh S, Kim S, Pope E. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):81–87. doi: 10.1007/s40257-015-0119-7
94. Almaani N, Liu L, Harrison N, Tanaka A, Lai-Cheong J, Mellerio JE, et al. New glycine substitution mutations in type VII collagen underlying epidermolysis bullosa pruriginosa but the phenotype is not explained by a common polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):6–11. doi: 10.2340/00015555-0605
95. Toyonaga E, Nishie W, Komine M, Murata S, Shinkuma S, Natsuga K, et al. Skipped exon in COL7A1 determines the clinical phenotypes of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1141–1144. doi: 10.1111/bjd.13386
96. Saito M, Masunaga T, Ishiko A. A novel de novo splice-site mutation in the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa

- (DDEB): specific exon skipping could be a prognostic factor for DDEB pruriginosa. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e934–936. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03254.x
97. Mellerio JE, Ashton GH, Mohammedi R, Lyon CC, Kirby B, Harman KE, et al. Allelic heterogeneity of dominant and recessive *COL7A1* mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Invest Dermatol*. 1999;112(6):984–987. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00614.x
98. Jiang W, Bu D, Yang Y, Zhu X. A novel splice site mutation in collagen type VII gene in a Chinese family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(3):187–191. doi: 10.1080/00015550260132479
99. Ren X, Liu JY, Zhai LY, Yao Q, Dai X, Cai Z, et al. A splicing mutation in the *COL7A1* gene causes autosomal dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):618–620. doi: 10.1111/j.0007-0963.2007.08340.x
100. Chen J, Liang Y. Novel glycine substitution G2037R of *COL7A1* in a Chinese boy with pretibial epidermolysis bullosa treated with oral olopatadine hydrochloride and topical Vitamin E. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):229–231. doi: 10.4103/0378-6323.199426
101. Kitazawa T, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H. Splicing mutation in the *COL7A1* gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2014;41(11):1018–1019. doi: 10.1111/1346-8138.12648
102. Almeida HL Jr, Monteiro LM, Goetze FM, Silva RM, Rocha NM. Clinical variability in dystrophic epidermolysis bullosa and findings with scanning electron microscopy. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):127–130. doi: 10.1590/s0365-05962012000100017
103. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, et al. Exon 87 skipping of the *COL7A1* gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2011;38(5):489–492. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01008.x
104. Kon A, Pulkkinen L, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto I, Uitto J. Novel *COL7A1* mutations in dystrophic forms of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):534–537. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00326.x
105. Escámez MJ, García M, Cuadrado-Corrales N, Llamas SG, Charlesworth A, De Luca N, et al. The first *COL7A1* mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):155–161. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09713.x
106. Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, Bernardini S, Zoppi N, Paradisi M, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1456–1462. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19606.x
107. Cunningham L, Liu L, Menzies S, McGrath JA, Lally A. Novel missense mutation in a patient with recessive pretibial epidermolysis bullosa and a mild phenotype. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):e115–e116. doi: 10.1111/jdv.13385
108. Mahto A, McGrath JA, Deroide F, Rustin MH. Late-onset pretibial recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(6):630–632. doi: 10.1111/ced.12072
109. Betts CM, Posteraro P, Costa AM, Varotti C, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, et al. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: a recessively inherited *COL7A1* splice site mutation affecting procollagen VII processing. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):833–839. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.03155.x
110. Sato-Matsumura KC, Yasukawa K, Tomita Y, Shimizu H. Toenail dystrophy with *COL7A1* glycine substitution mutations segregates as an autosomal dominant trait in 2 families with dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):269–271. doi: 10.1001/archderm.138.2.269
111. Takashima S, Shinkuma S, Fujita Y, Natsuga K, Nomura T, Hida T, et al. Novel *COL7A1* mutation in a family with bullous dermolysis of the newborn: Phenotypic variability associated with a *COL7A1* mutation within the same family. *J Dermatol*. 2018;45(9):e260–e261. doi: 10.1111/1346-8138.14287
112. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Lai-Cheong JE, Wong A, Nanda A, et al. Identical glycine substitution mutations in type VII collagen may underlie both dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):262–266. doi: 10.2340/00015555-1053
113. Fassih H, Diba VC, Wessagowit V, Dopping-Hepenstal PJ, Jones CA, Burrows NP, et al. Transient bullous dermolysis of the newborn in three generations. *Br J Dermatol*. 2005;153(5):1058–1063. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06873.x
114. Frew J, Lim SW, Klausseger A, Chow CW, Tran K, Su J, et al. Autosomal dominant bullous dermolysis of the newborn associated with a heterozygous missense mutation p.G1673R in type VII collagen. *Australas J Dermatol*. 2011;52(4):e1–4. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00684.x
115. Diociaiuti A, Castiglia D, Giancristoforo S, Guerra L, Proto V, Dotta A, et al. Frequent occurrence of aplasia cutis congenita in bullous dermolysis of the newborn. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):784–787. doi: 10.2340/00015555-2364
116. Boccaletti V, Zambruno G, Castiglia D, Magnani C, Tognetti E, Fabrizi G, et al. Recessive bullous dermolysis of the newborn in preterm siblings with a missense mutation in type VII collagen. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):e42–47. doi: 10.1111/pde.12513
117. Zimmer KP, Schumann H, Mecklenbeck S, Bruckner-Tuderman L. Esophageal stenosis in childhood: dystrophic epidermolysis bullosa without skin blistering due to collagen VII mutations. *Gastroenterology*. 2002;122(1):220–225. doi: 10.1053/gast.2002.30428
118. Kahofer P, Bruckner-Tuderman L, Metze D, Lemmink H, Scheffer H, Smolle J. Dystrophic epidermolysis bullosa inversa with *COL7A1* mutations and absence of GDA-J/F3 protein. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):243–248. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20312.x
119. Chiaverini C, Charlesworth AV, Youssef M, Cuny JF, Rabia SH, Lacour JP, et al. Inversa dystrophic epidermolysis bullosa is caused by missense mutations at specific positions of the collagenic domain of collagen type VII. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2508–2511. doi: 10.1038/jid.2010.159
120. Hovnanian A, Hilal L, Blanchet-Bardon C, de Prost Y, Christiano AM, Uitto J, et al. Recurrent nonsense mutations within the type VII collagen gene in patients with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet*. 1994;55(2):289–296.
121. Jerábková B, Kopecková L, Bucková H, Veselý K, Valícková J, Fajkusová L. Analysis of the *COL7A1* gene in Czech patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals novel and recurrent mutations. *J Dermatol Sci*. 2010;59(2):136–140. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.05.007
122. Leverkus M, Ambach A, Hoefeld-Fegeler M, Kohlthase J, Schmidt E, Schumann H, et al. Late-onset inversa recessive dystrophic epidermolysis bullosa caused by glycine substitutions in collagen type VII. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1104–1106. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10230.x
123. Turczynski S, Titeux M, Pironon N, Cohn HI, Murrell DF, Hovnanian A. Marked intrafamilial phenotypic heterogeneity in dystrophic epidermolysis bullosa caused by inheritance of a mild dominant glycine substitution and a novel deep intronic recessive *COL7A1* mutation. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):1122–1125. doi: 10.1111/bjd.14312
124. Weinel S, Lucky AW, Uitto J, Pfendner EG, Choo D. Dystrophic epidermolysis bullosa with one dominant and one recessive mutation of the *COL7A1* gene in a child with deafness. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):210–214. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00636.x
125. Watson KD, Schoch JJ, Beek GJ, Hand JL. Compound heterozygosity of dominant and recessive *COL7A* alleles in a severely affected patient with a family history of dystrophic epidermolysis bullosa: Clinical findings, genetic testing, and treatment implications. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):166–171. doi: 10.1111/pde.13083
126. Winberg JO, Hammami-Hausli N, Nilssen O, Anton-Lamprecht I, Naylor SL, Kerbacher K, et al. Modulation of disease severity of dystrophic epidermolysis bullosa by a splice site mutation in combination with a missense mutation in the *COL7A1* gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6(7):1125–1135. doi: 10.1093/hmg/6.7.1125

127. Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, Ebschner U, Burgeson RE, Uitto J. Compound heterozygosity for COL7A1 mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa: a recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. *Am J Hum Genet.* 1996;58(4):682–693.
128. Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset. *J Dermatol.* 2011;38(2):173–178. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00953.x
129. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):574–592. doi: 10.1111/bjd.18128
130. Kon A, McGrath JA, Pulkkinen L, Nomura K, Nakamura T, Maekawa Y, et al. Glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol.* 1997;108(2):224–228. doi: 10.1111/1523-1747.ep12335324
131. Rouan F, Pulkkinen L, Jonkman MF, Bauer JW, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, et al. Novel and de novo glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1210–1213. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00422.x
132. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM. Molecular basis of the dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen and kalinin (laminin 5) genes. *J Invest Dermatol.* 1994;103(5 Suppl):39S–46S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12398967
133. Brittingham R, Colombo M, Ito H, Steplewski A, Birk DE, Uitto J, et al. Single amino acid substitutions in procollagen VII affect early stages of assembly of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 2005;280(1):191–198. doi: 10.1074/jbc.M406210200
134. Murata T, Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Ishiko A, Hatta N, et al. Glycine substitution mutations by different amino acids in the same codon of COL7A1 lead to heterogeneous clinical phenotypes of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(10):477–481. doi: 10.1007/s004030000162
135. Sawamura D, Goto M, Yasukawa K, Sato-Matsumura K, Nakamura H, Ito K, et al. Genetic studies of 20 Japanese families of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Hum Genet.* 2005;50(10):543–546. doi: 10.1007/s10038-005-0290-4
136. Chuang GS, Martinez-Mir A, Yu HS, Sung FY, Chuang RY, Cserhalmi-Friedman PB, et al. A novel missense mutation in the *COL7A1* gene underlies epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(3):304–307. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01495.x
137. Sawamura D, Mochitomi Y, Kanzaki T, Nakamura H, Shimizu H. Glycine substitution mutations by different amino acids at the same codon in *COL7A1* cause different modes of dystrophic epidermolysis bullosa inheritance. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):834–837. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07388.x
138. Gardella R, Zoppi N, Zambruno G, Barlati S, Colombi M. Different phenotypes in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients sharing the same mutation in compound heterozygosity with two novel mutations in the type VII collagen gene. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):450–457. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04914.x
139. Christiano AM, McGrath JA, Uitto J. Influence of the second *COL7A1* mutation in determining the phenotypic severity of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1996;106(4):766–770. doi: 10.1111/1523-1747.ep12345814
140. Tamai K, Murai T, Mayama M, Kon A, Nomura K, Sawamura D, et al. Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. Japanese Collaborative Study Group on Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 1999;112(6):991–993. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00601.x
141. Ishiko A, Masunaga T, Ota T, Nishikawa T. Does the position of the premature termination codon in *COL7A1* correlate with the clinical severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa? *Exp Dermatol.* 2004;13(4):229–233. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00167.x
142. Wessagowit V, Kim SC, Woong Oh S, McGrath JA. Genotype-phenotype correlation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: when missense doesn't make sense. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):863–866. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23650.x
143. Uddin SA, Cesarato N, Humbatova A, Schmidt A, urRehman F, Naem M, et al. Apparent missense variant in *COL7A1* causes a severe form of recessive dystrophic epidermolysis bullosa via effects on splicing. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(16):adv00275. doi: 10.2340/00015555-3634
144. Titeux M, Mejía JE, Mejlumian L, Bourthoumieu S, Mirval S, Tonasso L, et al. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa caused by *COL7A1* hemizyosity and a missense mutation with complex effects on splicing. *Hum Mutat.* 2006;27(3):291–292. doi: 10.1002/humu.9406
145. Bodemer C, Tchen SI, Ghomrasseni S, Séguier S, Gaultier F, Fraitag S, et al. Skin expression of metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in sibling patients with recessive dystrophic epidermolysis and intrafamilial phenotypic variation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):273–279. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12325.x
146. Titeux M, Pendaries V, Tonasso L, Décha A, Bodemer C, Hovnanian A. A frequent functional SNP in the MMP1 promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat.* 2008;29(2):267–276. doi: 10.1002/humu.20647
147. Odoriso T, Di Salvio M, Orecchia A, Di Zeno G, Piccinni E, Cianfarani F, et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF- β signalling in modifying disease severity. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):3907–3922. doi: 10.1093/hmg/ddu102
148. Mellerio JE, Salas-Alanis JC, Talamantes ML, Horn H, Tidman MJ, Ashton GH, et al. A recurrent glycine substitution mutation, G2043R, in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1998;139(4):730–737. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02496.x
149. Wessagowit V, Ashton GH, Mohammedi R, Salas-Alanis JC, Denyer JE, Mellerio JE, et al. Three cases of de novo dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with the mutation G2043R in *COL7A1*. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(1):97–99. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00769.x
150. Deng W, Chen S, Lu C, Zhou X, Hu B, Chen M, et al. A novel p.Gly1700Asp mutation in *COL7A1* responsible for dominant dystrophic epidermolysis bullosa: more severe phenotype in female members of a Chinese family. *J Dermatol Sci.* 2008;49(2):166–169. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.08.007
151. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):10–17 [Kubanov AA, Karamova AJe, Monchakovskaja ES. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(1):10–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17
152. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest.* 2017;127(8):3028–3038. doi: 10.1172/JCI92707

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов; сбор и обработка материала, написание текста — В.В. Чикин; редактирование — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov; collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; editing — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 30.06.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Опубликована онлайн: 12.09.2023

Submitted: 30.06.2023

Accepted: 01.09.2023

Published online: 12.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv7753>

Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты

© Прожерин С.В.*, Подымова А.С.

Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

Ежегодный рост численности людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, неизбежно влечет за собой увеличение количества случаев любого вида сочетанной патологии. В статье проанализированы современные эпидемиологические, клинические, терапевтические аспекты аногенитальной герпетической вирусной инфекции (АГВИ) у ВИЧ-позитивных пациентов. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) объединяет эпидемиологический и биологический синергизм. Сопутствующий аногенитальный герпес в 2,7–4,7 раза повышает риск заражения ВИЧ, а также способствует его передаче при незащищенных половых контактах. У ВИЧ-инфицированных, больных АГВИ, усиливается генитальная экскреция ВПГ-2. Среди ВИЧ-позитивных лиц серораспространенность ВПГ-2 превосходит популяционные показатели в 1,9–3,8 раза. Заболеваемость АГВИ в когорте россиян с положительным ВИЧ-статусом выше, чем в общей популяции, в 5–7,8 раза. В обзоре продемонстрировано, что обе инфекции способны оказывать негативное взаимное влияние на клиническое течение друг друга. Особый акцент в работе сделан на своевременную диагностику случаев коинфекции. На основе действующих нормативных документов авторами разработан и представлен алгоритм обследования на ВИЧ пациентов с вновь установленным диагнозом аногенитального герпеса.

Ключевые слова: аногенитальная герпетическая вирусная инфекция; генитальный герпес; ВИЧ-инфекция; вирус простого герпеса 2-го типа; ВПГ-2

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Прожерин С.В., Подымова А.С. Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):84–95.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7753>



Anogenital herpesvirus infection: focus on HIV-positive patients

© Sergey V. Prozherin*, Anzhelika S. Podymova

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

The annual growth in the number of people living with HIV infection inevitably leads to an increase in the number of cases of any type of comorbidity. The article analyzes modern epidemiological, clinical, therapeutic aspects of anogenital herpes simplex virus infection (AHVI) in HIV-positive patients. Human immunodeficiency virus (HIV) and herpes simplex virus 2 (HSV-2) combine epidemiological and biological synergy. Concomitant anogenital herpes increases the risk of HIV infection by 2.7–4.7 times, and also contributes to its transmission through unprotected sexual intercourse. In HIV-infected patients with AHVI, the genital excretion of HSV-2 is increased. Among HIV-positive individuals, the seroprevalence of HSV-2 exceeds the population figures by 1.9–3.8 times. The incidence of AHVI in a cohort of Russians with a positive HIV status is 5–7.8 times higher than in the general population. The review demonstrates that both infections can have a negative mutual influence on the clinical course of each other. Particular emphasis is placed on the timely diagnosis of cases of coinfection. Based on the current regulatory documents, the authors developed and presented an algorithm for testing for HIV in patients with a newly diagnosed anogenital herpes.

Keywords: genital herpes; HIV infection; herpes simplex virus type 2; HSV-2

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done through financing at the place of work of the authors.

For citation: Prozherin SV, Podymova AS. Anogenital herpesvirus infection: focus on HIV-positive patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):84–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7753>



■ Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (АГВИ) и болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — широко распространенные, пожизненные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), имеющие схожие факторы риска заражения [1]. Постановлением Правительства Российской Федерации оба заболевания признаны одновременно социально значимыми и представляющими опасность для окружающих [2]. На текущий момент обе инфекции подлежат обязательному учету на территории нашей страны [3, 4].

Вирус простого герпеса (ВПГ) второго типа (ВПГ-2) традиционно ассоциируется с аногенитальным локусом, а ВПГ первого типа (ВПГ-1) — с поражением орофациальной области. Однако в эпидемиологии аногенитальной герпесвирусной инфекции в последние годы наблюдаются изменения [5]. Несмотря на то что большинство (до 80%) случаев АГВИ вызывается ВПГ-2 [6, 7], регистрируется неуклонный рост этиологической значимости ВПГ-1 в развитии данной патологии [8, 9], особенно среди молодых женщин, а также мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [10]. Доля пациентов с АГВИ с сочетанием обоих типов ВПГ, по некоторым данным, достигает 11% [11].

Из двух типов ВПГ, поражающих аногенитальную область, наиболее изучена роль в трансмиссии и патогенезе ВИЧ-инфекции только у ВПГ-2 [12]. ВИЧ и ВПГ-2 объединяет сложная двунаправленная связь [13–16]. Существует достаточно доказательств прямых и взаимных биологических взаимодействий между ними [17]. В регионах мира, где ВИЧ передается преимущественно половым путем, его превалентность напрямую коррелирует с распространенностью ВПГ-2. Ряд экспертов даже предлагают использовать уровень пораженности ВПГ-2 для прогнозирования эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в странах, где ВИЧ-инфекция не достигла своего эпидемического потенциала [18].

Актуальная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и АГВИ

Несмотря на ежегодное снижение числа новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита чело-

века, количество людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в мире постоянно растет [19]. По сведениям Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД общемировое число ЛЖВ к началу 2022 г. составило 38,4 млн человек, а у 1,5 млн ВИЧ был выявлен впервые в 2021 г. [20].

В России, по мнению экспертов, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в последние годы стабилизировалась [21] и имеет устойчивый тренд к улучшению [22]. В период с 2018 по 2021 г. заболеваемость снизилась с 58,6 до 40,2 на 100 тыс. населения. К концу 2021 г. пораженность ВИЧ населения страны составила 0,58%, а когорта ЛЖВ достигла 851 754 человек [22].

По последним оценкам, глобально в 2016 г. в возрастной группе 15–49 лет насчитывалось 491,5 (313,5 — женщин, 178 — мужчин) млн человек, инфицированных ВПГ-2, и почти 192 (92,5 — женщин, 99,4 — мужчин) млн лиц с генитальным герпесом, вызванным ВПГ-1, что составило 13,2 и 5,2% населения планеты соответственно. Самое высокое число пораженных ВПГ-2 в Африканском регионе, за ним следуют регионы западной части Тихого океана, Юго-Восточной Азии, Северной и Южной Америки. Наибольшая численность людей с генитальным герпесом, ассоциированным с ВПГ-1, в регионе Северной и Южной Америки, несколько ниже в Европейском регионе [23]. Согласно оценке, среди лиц в возрасте 15–49 лет в 2016 г. ВПГ-2 вызвал первый клинический эпизод генитального герпеса у 5 млн человек в мире, а ВПГ-1 — у 2,4 млн [24].

Обязательная регистрация вновь выявленных случаев аноурогенитального герпеса в Российской Федерации введена приказом Министерства здравоохранения в 1993 г. [25]. За первые десять лет регистрации заболеваемость АГВИ практически удвоилась: с 8,5 (1993 г.) [25] до 18,2 (2002 г.) [26] на 100 тыс. населения. Компиляция данных из публикаций разных лет [26–31] позволила воспроизвести многолетнюю динамику заболеваемости АГВИ за период 2002–2021 гг. (рис. 1). Следует заметить, что расчетные значения показателя заболеваемости АГВИ в отдельные годы (2003 и 2006) в разных источниках отличались между



Рис. 1. Динамика заболеваемости аногенитальной герпетической вирусной инфекцией населения РФ за 2002–2021 гг., на 100 тыс. населения

Fig. 1. Incidence of anogenital herpetic viral infection in the Russian Federation over the 2002–2021 period, per 100 thousand population

собой, но не более чем на $\pm 0,1$ на 100 тыс. населения. В таких случаях использовались сведения из более поздних работ.

Нельзя не отметить, что начиная с 2009 г. показатель заболеваемости АГВИ населения России устойчиво снижается; в 2021 г. он приблизился к историческому минимуму 1994 г. (7,4 на 100 тыс. жителей [25]), составив 8,3 на 100 тыс. россиян [31]. Оценить, насколько такой уровень регистрируемой заболеваемости соответствует его истинному значению, сложно. Однако несоответствие высокой глобальной распространенности генитального герпеса ее низкому уровню в нашей стране является очевидным. Ряд экспертов полагает, что низкая первичная заболеваемость генитальным герпесом — следствие снижения качества его клинической и лабораторной диагностики, а также неполной регистрации случаев заболевания [32]. В то же время зарубежные специалисты отмечают, что заболеваемость, связанная с ВПГ, сильно варьирует и зависит от региона, расовой и половой принадлежности, возраста, социоэкономического статуса [9].

В структуре заболеваемости ИППП, подлежащими обязательному учету в России, АГВИ с VI рангового места, где находилась все годы с начала регистрации, переместилась в 2017 г. на V позицию и сохранила это положение до 2021 г. [28, 31]. За период 2014–2019 гг. доля АГВИ в структуре ИППП выросла с 7 до 9,4% — в 1,3 раза [29].

Эпидемиологические аспекты коинфекции ВИЧ/АГВИ

Общеизвестно, что источником заражения ВИЧ является больной ВИЧ-инфекцией в любой стадии заболевания. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют ВИЧ-инфицированные лица в стадии первичных проявлений и в стадии вторичных заболеваний [33].

В свою очередь передача ВПГ половым путем возможна как при манифестных формах заболевания, так и при бессимптомно протекающих случаях его реактивации [34, 35]. Тем не менее при наличии клинических проявлений инфекционность таких больных все-таки выше [9].

При изначально бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и/или АГВИ люди могут не знать о наличии у них соответствующей патологии. При этом, будучи контагиозными, они неосознанно передают половым партнерам ВИЧ и ВПГ-1/ВПГ-2, тем самым способствуя их распространению.

Поскольку генитальный герпес часто протекает субклинически или атипично, большое число случаев заболевания остается нераспознанным [6]. В связи с этим сероэпидемиологические исследования являются, пожалуй, тем методом, который позволяет оценить истинную распространенность ВПГ-2 как среди населения в целом, так и в его отдельных группах.

Серией работ с использованием методов систематического обзора и метаанализа, проведенных в 2021–2022 гг. ВОЗ в разных регионах, убедительно показано, что серораспространенность ВПГ-2 среди ЛЖВ превосходит популяционные значения в 1,9–3,8 раза [36–39]. Так, M. Harfouche и соавт. установили, что в Африканском регионе антитела к ВПГ-2 обнаруживаются у 71,3% ВИЧ-позитивных лиц и у 37,3% людей без ВИЧ [37]. Серопозитивность по ВПГ-2 среди ЛЖВ и лиц из ВИЧ-дискордантных пар выше, чем среди населения в целом также в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (67,3% против 20,6%) [38], Европы (46% против 12,4%)

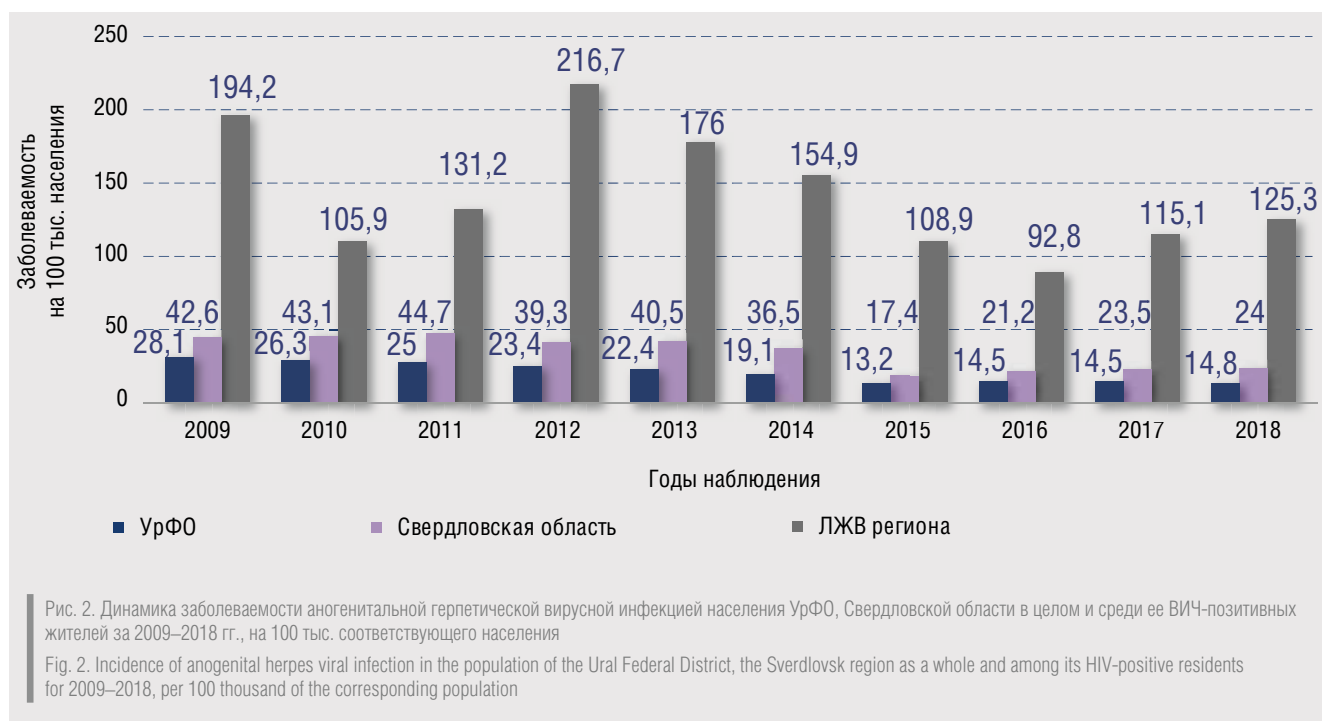
[39] и Азии (46% против 12,1%) [36]. Результаты ранее проведенного исследования в США (P. Patel и соавт., 2012) продемонстрировали схожие результаты: антитела к ВПГ-2 у ВИЧ-инфицированных взрослых выявляются в 3 раза чаще, чем у населения в целом [40]. Несмотря на то что существуют отечественные публикации, так или иначе затрагивающие проблему коинфекции ВИЧ/АГВИ, сведений о серораспространенности ВПГ-2 среди ВИЧ-позитивных россиян найти не удалось.

Обзор литературы показал, что первичная заболеваемость аногенитальной герпесвирусной инфекцией в горте ЛЖВ в нашей стране была впервые рассчитана и изучена на модели Свердловской области — субъекта с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией. Динамика заболеваемости аногенитальным герпесом ЛЖВ и населения региона в целом, а также жителей Уральского федерального округа (УрФО) за период 2009–2018 гг. (в пересчете на 100 тыс. соответствующего населения) представлена на рис. 2. Автором было установлено, что в 2014–2018 гг. ВИЧ-позитивные жители Свердловской области страдали аногенитальным герпесом чаще в сравнении с населением субъекта и УрФО в 5 и 7,8 раза соответственно [41]. В эти же годы в структуре заболеваемости ИППП больных ВИЧ-инфекцией региона АГВИ неизменно занимала третью ранговую позицию [42].

Инфекция, вызванная ВПГ-2, является важным фактором риска заражения ВИЧ [43, 44]. По расчетам методом математического моделирования, глобально в 2009–2018 гг. 37,3% (95% ДИ: 33,4–43,2) новых случаев инфицирования ВИЧ половым путем среди гетеросексуальных групп населения в возрасте 15–49 лет, не употребляющих наркотики, связаны с ВПГ-2 [45]. По предыдущим оценкам, этот показатель в 2016 г. составлял 29,6% (95% ДИ: 22,9–37,1), в абсолютных значениях — около 420 (95% ДИ: 317–546) тысяч из 1,4 млн вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции в мире [43].

Систематический обзор и метаанализ результатов 57 исследований, опубликованных с 1 января 2003 г. по 25 мая 2017 г. в базах данных PubMed, Medline, Embase, показал, что сопутствующая АГВИ, вызванная ВПГ-2, увеличивает риск инфицирования ВИЧ в 2,7 раза, а впервые возникшая — в 4,7 раза. Восприимчивость к ВИЧ в первый год после заражения ВПГ-2 наибольшая, так как в этот период чаще развиваются эрозивно-язвенные и воспалительные поражения гениталий, способствующие проникновению ВИЧ и/или обеспечивающие прямой портал для его внедрения [17].

В дополнение к изъязвлению пожизненное вирус-выделение ВПГ-2 при АГВИ как с клиническими проявлениями, так и при ее бессимптомном течении, ведет к увеличению в слизистой оболочке гениталий популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов — основной мишени для ВИЧ [44]. ВПГ-2, проникая в CD4⁺-клетки и макрофаги, индуцирует их пролиферацию и активацию [15]. В ответ на ВПГ-2 содержание антигенспецифических CD4⁺ Т-клеток в пораженных тканях увеличивается почти в 10 раз по сравнению с их более медленным и стабильным накоплением, связанным с гомеостатической пролиферацией [46]. Более того, последовательное исследование биоптатов из очагов поражения ВПГ-2 показало, что в них при клинически нормальном виде кожи несколько месяцев после заживления сохраняется высокая плотность (в 2–37 раз выше, чем в неинфицированной герпесом коже гениталий) CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, плазмо-



цитоидных и миелоидных дендритных клеток, в том числе экспрессирующих лектиновый рецептор С-типа DC-SIGN [47]. Последний, как установлено ранее, распознает маннозосодержащие структуры гликопротеинов ВИЧ и связывается с ними, выполняя роль рецептора, а также усиливает захват ВИЧ с последующей трансинфекцией к другим клеткам-мишеням [48]. Нельзя не отметить, что длительный ежедневный прием ацикловира не влияет на персистенцию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в ранее пораженных ВПГ-2 участках кожи. Экспрессия корецепторов CCR5 для тропных вариантов ВИЧ на CD4⁺ Т-лимфоцитах из мест поражения ВПГ-2 выше, чем у соответствующих клеток периферической крови, в 6 раз, а по сравнению с непораженными участками кожи гениталий в 2 раза [47]. Повышение экспрессии корецепторов CCR5 отчасти обусловлено воздействием фактора некроза опухоли альфа, который продуцируют инфицированные ВПГ-2 дендритные клетки [49].

Таким образом, АГВИ облегчает инфицирование ВИЧ половым путем за счет обеспечения прямого портала для его проникновения, рекрутирования в очаги аногенитального герпеса восприимчивых иммунных клеток и индукции на них корецепторов CCR5, усиления пролиферации клеток-мишеней ВИЧ в местах поражения. Перечень названных механизмов, способствующих передаче ВИЧ при АГВИ, ни в коем случае не является исчерпывающим.

Больные коинфекцией ВИЧ/ВПГ-2 обладают повышенной трансмиссивностью ВИЧ из-за более высокой вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови [17, 44] и гениталиях [1, 44, 50]. Усиление вирусом простого герпеса 2-го типа репликации ВИЧ-1 происходит за счет многочисленных молекулярных механизмов [13]. В их числе взаимодействие области длинных концевых повторов ВИЧ-1 и регуляторных белков ICP-10, ICP-27, ICP-4 ВПГ-2, а также белков Tat ВИЧ-1 и 16 ВПГ-2 между собой [14].

В свою очередь при АГВИ, сочетанной с ВИЧ, усиливается генитальная секреция ВПГ-2, тем самым ве-

роятность передачи последнего возрастает [17, 51, 52]. Еще в 1995 г. М. Augenbraun и соавт. установили, что у ВИЧ-позитивных женщин частота вирусывыделения ВПГ-2 из вульвы и шейки матки почти в 4 раза выше, чем у ВИЧ-негативных (13,2% против 3,6%). Причем вирусывыделение в 79% случаев происходит бессимптомно [52]. J. Schiffer и соавт. (2016) в своем исследовании показали, что у мужчин, инфицированных ВИЧ-1, чаще, чем у мужчин без ВИЧ, регистрируется высокий уровень вирусной нагрузки ВПГ-2 в отделяемом гениталий, особенно у тех из них, чей иммунный статус ниже 200 клеток CD4⁺ Т-лимфоцитов в одном мкл крови [53].

Взаимное влияние АГВИ и ВИЧ-инфекции на клиническое течение друг друга

Объективно оценить воздействие ВПГ-2 на течение ВИЧ-инфекции можно с помощью клинических (появление оппортунистических инфекций) и/или биологических (снижение числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышение уровня вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови) маркеров прогрессирования. Хотя результаты исследований на этот счет неоднозначны [54], ряд работ показал, что при сочетанном поражении ВПГ-2 может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции. Так, в исследовании, проведенном А. Mihimit и соавт. (2020), с участием 302 ВИЧ-инфицированных жителей стран Центральной Африки с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) установлено, что среднее число CD4⁺ у серопозитивных по ВПГ-2 ниже, чем у лиц, не затронутых ВПГ-2 (243 ± 144 против 646 ± 212 клеток/мкл), а средняя вирусная нагрузка ВИЧ в крови, наоборот, выше (4,82 ± 0,83 против 3,48 ± 0,44 log₁₀ копий/мл). Кроме того, выявлена статистически значимая связь между серопозитивностью к ВПГ-2 и наличием мутаций к антиретровирусным препаратам из классов нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, включенным в схемы АРТ

первой линии [16]. Обследование ЛЖВ Уганды, не получающих АРТ и ацикловир, выявило на $0,3 \log_{10}$ копий/мл более высокую вирусную нагрузку ВИЧ у коинфицированных ВПГ-2 в сравнении с людьми без ВПГ-2 [55]. Наблюдение за ВИЧ-инфицированными беременными в Кении продемонстрировало, что у серопозитивных по ВПГ-2 женщин вероятность возникновения оппортунистических инфекций в 3,8 раза выше, чем у ВПГ-2-серонегативных [56]. Пилотное исследование, проведенное T. Stinn и соавт. (2020), с участием 9 коинфицированных ВИЧ/ВПГ-2 женщин в США, принимающих эффективную АРТ (вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови <40 копий/мл), показало, что субклиническое выделение генитального герпеса связано с поддержанием в тканях половых путей резервуаров ВИЧ [46]. Тем не менее в серии других работ влияния ВПГ-2 на прогрессирование ВИЧ-инфекции установлено не было [15, 57, 58]. Однако окончательную роль ВПГ-2 в этом процессе еще предстоит установить.

Исследования, изучавшие влияние ВИЧ-инфекции на течение и клинику АГВИ, проведены по большей части в период, предшествующий широкому применению АРТ. Все симптомы АГВИ, свойственные иммунокомпетентным лицам, встречаются и у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на ее ранних стадиях [9]. У людей, живущих с ВИЧ, не принимающих АРТ, естественное течение генитального герпеса может существенно отличаться в сравнении с людьми без ВИЧ [59]. По мере нарастания иммунодефицита АГВИ, протекавшая ранее мало- или бессимптомно, трансформируется в клинически выраженные формы заболевания. Чем ниже иммунный статус у пациентов, тем больше склонность к развитию атипичных, диссеминированных форм герпетических поражений, а также к увеличению частоты, продолжительности и тяжести рецидивов [60–63]. Одним из атипичных субъективных симптомов у ВИЧ-позитивных лиц является преобладание зуда над болью. Проявления аногенитального герпеса у ЛЖВ могут быть представлены трещинами или расчесами [64], единичными или множественными везикулами, наполненными геморрагическим содержимым, одним многокамерным пузырем [65], вегетирующими, напоминающими новообразование, веррукозными, гипертрофическими очагами поражения [66]. Последний вариант генитального герпеса возникает почти исключительно у ВИЧ-позитивных лиц. Однако четкой корреляции его развития со степенью иммуносупрессии до настоящего времени не установлено [67]. По другим сведениям, герпетическую сыпь при ВИЧ-инфекции, напротив, отличает выраженная болезненность [66]. При тяжелом иммунодефиците наблюдаются обширные, глубокие незаживающие изъязвления. Наиболее часто такие поражения регистрируются при уровне $CD4^+$ менее 100 клеток/мкл [68]. В одном из исследований показано, что при абсолютном числе $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл у 67% ЛЖВ выявлены обширные и длительно не заживающие эрозивные и язвенные очаги ВПГ-инфекции в перианальной области [64]. Именно при коинфекции отмечена тенденция к распространению очагов аногенитального герпеса из типичных мест поражения на перианальную область и ягодицы, бедра [63].

ВПГ признан ведущей причиной проктита у пациентов, инфицированных ВИЧ [69]. Описано несколько случаев опухолеподобных гипертрофических поражений прямой кишки, вызванных сочетанием ВПГ-1 и ВПГ-2,

имитирующих рак [70]. Веррукозные или вегетирующие формы АГВИ нередко резистентны к ацикловиру [71].

Длительно не заживающие язвенные поражения, вызванные ВПГ, — маркер тяжелого иммунодефицита. Хронические герпетические язвы, не заживающие более одного месяца, свидетельствуют о развитии у пациента СПИДа [33].

ВПГ-2 является основной причиной рецидивирующего асептического менингита (менингит Молларета). Рецидивы данного заболевания обусловлены реактивацией ВПГ-2 [72]. К числу редких осложнений АГВИ, ассоциированной с ВПГ-2, относят и герпетический энцефалит [73].

Рассматривая проблему сочетанного поражения, нельзя не затронуть тему АРТ. Эффективная АРТ способна подавлять репликацию ВИЧ до неопределяемых значений и предотвращать его передачу другим лицам половым путем [74]. Наличие генитального герпеса не должно влиять на решение о том, когда следует начать АРТ [68]. В течение первых 6 мес. от начала лечения ВИЧ-инфекции повышается риск развития эрозивно-язвенных поражений гениталий [75]. В целом прием антиретровирусных препаратов больными ВИЧ-инфекцией уменьшает тяжесть [74] и частоту клинических рецидивов генитального герпеса, оказывая меньшее влияние на бессимптомное вирусное выделение ВПГ [59]. В литературе описаны случаи манифестации генитального герпеса через 1–6 мес. от начала эффективной АРТ как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы [76, 77].

Общие принципы диагностики случаев сочетанного поражения ВИЧ/АГВИ

Для своевременного выявления случаев коинфекции ВИЧ/АГВИ необходимо своевременно диагностировать аногенитальный герпес у больных ВИЧ-инфекцией, и наоборот.

В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями (КР) диагноз аногенитального герпеса устанавливается на основании типичной клинической картины. Экспертная группа обращает внимание на важность оценки сведений из анамнеза заболевания; указания на схожие высыпания в прошлом, возникновение элементов сыпи в одном и том же месте, эффект от ранее проводимого противовирусного лечения свидетельствуют в пользу АГВИ. При необходимости проводится исследование содержимого везикул, соскобов с высыпаний, отделяемого уретры, влагалища, цервикального канала, прямой кишки, биологических жидкостей и секретов организма (в зависимости от локализации поражения) на ВПГ-1 и ВПГ-2 молекулярно-биологическими методами и/или определение в крови антител классов М и G к обоим типам ВПГ [78]. При этом усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения для каждого из перечисленных методов диагностики определены стандартами медицинской помощи при АГВИ у взрослых [79] и детей [80].

По мнению европейских экспертов, золотым стандартом диагностики генитального герпеса сегодня является обнаружение ДНК ВПГ, а не культуральные исследования [59], считавшиеся эталоном длительный период времени [81]. Зарубежные специалисты предлагают проводить всем пациентам с подозрением на генитальный герпес лабораторную диагностику с использованием типоспецифических тестов [59, 74]. Насколько целесообразно проведение такого исследования при наличии характерных симптомов заболевания — вопрос

дискутабельный. Диагностика АГВИ на основании исключительно результатов лабораторных исследований влечет за собой бремя финансовых затрат для медицинских учреждений и пациентов, что при классической клинике болезни вряд ли обоснованно.

В клинической практике при гипертрофических, опухлевидных очагах герпетической инфекции для дифференциальной диагностики используют проведение гистологического исследования. В случае отсутствия в образцах биопсии внутриядерных включений и многоядерных клеток, характерных для АГВИ, чувствительным и специфичным методом диагностики ВПГ является иммуногистохимия с использованием моно- или поликлональных антител. При этом моноклональные антитела применяют для установления типа ВПГ [82].

В рамках мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2030 г. предусмотрено медосвидетельствование на ВИЧ всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу ИППП [83]. Действующие в нашей стране санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний (СанПиН 3.3686-21) относят больных с подозрением или подтвержденным диагнозом заболеваний, передаваемых половым путем, к уязвимым по ВИЧ группам населения и регламентируют их добровольное обследование на ВИЧ-инфекцию при постановке диагноза и через 6 мес. Стандартный вариант скрининга включает определение антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2, а также антигена р24 [84]. Аногенитальная герпесвирусная инфекция, как известно, относится к категории ИППП. А значит, все рекомендации в части обследования на ВИЧ больных ИППП в полной мере затрагивают лиц, страдающих АГВИ. В действующей редакции КР по АГВИ 2021 г. [78] отсутствует информация

относительно обследования пациентов с аногенитальным герпесом на ВИЧ. Нельзя не отметить, что тестирование на ВИЧ-инфекцию целесообразно проводить лишь тем больным АГВИ, чей ВИЧ-статус неизвестен или ранее был отрицательным. Авторами настоящей статьи разработан алгоритм уточнения ВИЧ-статуса у пациентов с вновь установленным диагнозом АГВИ (рис. 3) с учетом всех действующих на момент написания статьи нормативных документов.

Общеизвестно, что частые рецидивы АГВИ (свыше 6 раз в год) свидетельствуют о нарушении деятельности иммунной системы [78]. В таких случаях необходимо исключить сопутствующую ВИЧ-инфекцию [85] как одну из возможных причин иммуносупрессии. При этом анализ на ВИЧ следует проводить только тем пациентам, у которых результаты предшествующих исследований на ВИЧ-инфекцию были отрицательными или тестирование не проводилось вообще.

Общие принципы лечения АГВИ у людей, живущих с ВИЧ

Ранее установлено, что стандартные системные противовирусные препараты, применяемые для терапии генитального герпеса, успешно лечат эту патологию и у больных ВИЧ-инфекцией. Более того, накоплен значительный объем данных о безопасности использования этих средств для лечения ВИЧ-положительных пациентов с ослабленным иммунитетом [59]. Согласно актуальным отечественным КР по АГВИ, выбор тактики лечения аногенитального герпеса не зависит от ВИЧ-статуса пациентов, а базируется прежде всего на периоде инфекции (первичный эпизод или рецидив), тяжести заболевания, частоте рецидивов, наличии осложнений. Основной метод лечения — системная терапия одним из ациклических

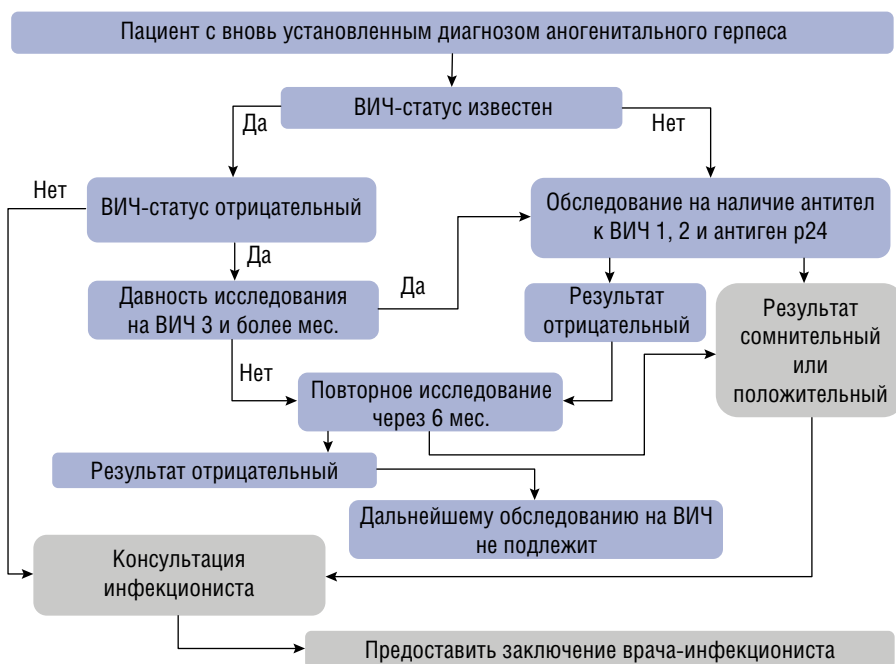


Рис. 3. Алгоритм обследования на ВИЧ-инфекцию больных с впервые выявленным аногенитальным герпесом
Fig. 3. Algorithm for testing for HIV infection in patients with newly diagnosed anogenital herpes

нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) продолжительностью 7–10 дней при первичном эпизоде и от 1 до 5 дней в зависимости от назначаемого препарата и его дозы при рецидивах заболевания [78]. Между тем разработаны и ежегодно обновляются рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ [65]. Представленные в них схемы лечения ВПГ-инфекции для ВИЧ-инфицированных взрослых так же, как и в действующих КР по АГВИ, не зависят от типа ВПГ. Однако в отличие от актуальных КР [78] длительность терапии системными противогерпетическими препаратами при первичном эпизоде легкой и средней степени тяжести составляет от 7 до 14 дней, а при тяжелом течении — до полного излечения поражений; при рецидивах — от 5 до 10 дней. При этом удвоены разовые и суточные дозы фамцикловира и валацикловира. В случае тяжелого течения первичной ВПГ-инфекции предлагается проводить лечение ацикловиром в дозе 5–10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 часов не менее 7–10 дней, а после начала регресса поражений — переход на прием ациклических нуклеозидов внутрь [65]. Показания к назначению супрессивной терапии и суточные дозы рекомендуемых при этом средств полностью совпадают [65, 78].

В КР по генитальному герпесу США [74] и Европы [59] предусмотрены отдельные схемы лечения для больных ВИЧ-инфекцией, которые отличаются от режимов терапии людей без ВИЧ более высокими суточными дозами для некоторых противогерпетических системных средств. Зарубежные эксперты отмечают, что если через 10 дней терапии заживления не наступило, то курс лечения может быть продлен до полного разрешения клинических симптомов [74, 59].

Если поражения сохраняются или повторяются несмотря на проводимое лечение, следует предположить устойчивость к ацикловиру [86]. Частота резистентности к ацикловиру среди ВИЧ-инфицированных пациентов не превышает 5% и стабильна в последние десятилетия [9]. Штаммы ВПГ, устойчивые к ацикловиру, также резистентны к валацикловиру, и большинство — к фамцикловиру. В таких случаях препаратами выбора являются фоскарнет (40–80 мг/кг массы тела каждые 8 часов) или цидофовир (5 мг/кг один раз в неделю), назначаемые внутривенно до клинического разрешения [74].

В литературе описаны случаи успешного лечения гипертрофических герпетических поражений у больных ВИЧ-инфекцией наружным применением крема имиквимод [67, 87].

Заключение

ВИЧ-инфекция и АГВИ — глобально распространенные, неизлечимые заболевания. Их объединяет эпидемиологический и биологический синергизм. Широкая распространенность ВПГ-2 среди ВИЧ-позитивных лиц в 1,9–3,8 раза превышает популяционные показатели. Аногенитальный герпес вносит существенный вклад в распространение ВИЧ-инфекции. При сопутствующей аногенитальной герпесвирусной инфекции риск трансмиссии ВИЧ увеличивается кратно. В 2009–2018 гг. 37,3% новых случаев инфицирования ВИЧ в мире среди гетеросексуальных лиц в возрасте 15–49 лет, не употребляющих наркотики, связаны с ВПГ-2.

Сведения о заболеваемости аногенитальным герпесом россиян, живущих с ВИЧ, ограничены. Имеющиеся данные указывают на то, что она в ВИЧ-позитивной когорте в 5 и более раз выше, чем среди населения в целом. Высокая регистрируемая заболеваемость аногенитальным герпесом ЛЖВ отчасти связана с манифестацией на фоне ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии клинических форм заболевания, протекавших ранее мало- или асимптомно.

АГВИ и ВИЧ-инфекция способны оказывать взаимное негативное влияние на клиническое течение друг друга. При этом клиника и течение аногенитального герпеса зависят от степени тяжести иммунных нарушений. При сохранном иммунитете у ВИЧ-позитивных пациентов наблюдаются те же симптомы АГВИ, что и у иммунокомпетентных людей. По мере углубления иммунодефицита увеличивается вероятность развития атипичных, диссеминированных поражений, возрастает частота, продолжительность и тяжесть рецидивов. В свою очередь имеются данные, указывающие на ускорение прогрессирования ВИЧ-инфекции при сопутствующей АГВИ.

Прием антиретровирусной терапии облегчает клиническое течение аногенитального герпеса, практически не оказывая влияния на его бессимптомное вирусовыделение.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, основные принципы диагностики и лечения АГВИ одинаковы для ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов. Если излечение в установленные сроки не достигнуто, курс лечения должен быть продлен до полного разрешения клинических симптомов.

Всем пациентам с вновь установленным диагнозом аногенитального герпеса необходимо проводить добровольное обследование на ВИЧ-инфекцию при ранее отрицательном или неизвестном ВИЧ-статусе. При отрицательном результате скрининга — повторное исследование на ВИЧ через 6 мес. ■

Литература/References

1. Gianella S, Massanella M, Wertheim JO, Smith DM. The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV. *J Infect Dis.* 2015;212(6):845–852. doi: 10.1093/infdis/jiv148

2. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 : (в редакции от 31.01.2020) [Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих].

opasnost' dlja okruzhajushhih: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 1 dekabnja 2004 g. № 715 : (v redakcii ot 31.01.2020). (On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No. 715: (as amended on 01/31/2020).) (In Russ.)) (Accessed April 15 2023). <http://government.ru/docs/all/50614>

3. Об учетной форме № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонококковой инфекции, хламидийных инфекций, трихомоноза, аногенитальной герпетической вирусной инфекции, аногенитальных (венерических) бородавок, микоза, чесотки»: Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.03.2015 № 13-2/25 [Ob uchetnoj forme № 089/u-kv "Izveshhenie o bol'nom s vnov' ustanovlennym diagnozom: sifilisa, gonokokkovoј infekcii, hlamidijnyh infekcij, trihomonoza, anogenital'noj gerpeticheskoј virusnoj infekcii, anogenital'nyh (venericheskikh) borodavok, mikoza, chesotki": Pis'mo Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoј Federacii ot 02.03.2015 № 13-2/25. (About the registration form No. 089/u-kv "Notification of a patient with a newly diagnosed diagnosis: syphilis, gonococcal infection, chlamydia infections, trichomoniasis, anogenital herpetic viral infection, anogenital (venereal) warts, mycosis, scabies": Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02.03.2015 No. 13-2/25.) (In Russ.)] (Accessed April 15 2023). <https://recipe.ru/nd/medical-records-accounting/pismo-minzdrava-rossii-ot-02-03-2015-n-13-2-25-ob-uchetnoj-forme-n-089-u-kv-izveshhenie-o-bolnom-s-vnov-ustanovlennym-diagnozom-sifilisa-gonokokkovoј-infektsii-hlamidijnyh-infektsij-trihomonoza-anogen>
4. Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом: Постановление Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2017 г. № 426 [Ob utverzhenii Pravil vedenija Federal'nogo registra lic, inficirovannyh virusom immunodeficitа cheloveka, i Federal'nogo registra lic, bol'nyh tuberkulezom: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoј Federacii ot 8 aprelja 2017 g. № 426. (On Approval of the Rules for Maintaining the Federal Register of Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus and the Federal Register of Persons with Tuberculosis: Decree of the Government of the Russian Federation No. 426 of April 8, 2017.) (In Russ.)] (Accessed April 15 2023). <http://government.ru/docs/all/111132>
5. Magdaleno-Tapia J, Hernández-Bel P, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Genital Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Valencia, Spain: A Retrospective Observational Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(1):53–58. doi: 10.1016/j.ad.2019.06.002
6. Хрянин А.А., Решетников О.В. Современные перспективы лечения генитального герпеса. *Медицинский совет.* 2019;(13):80–84 [Hrjanin AA., Reshetnikov OV. Modern prospects for treating genital herpes. *Medicinskij sovet.* 2019;(13):80–84. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-80-84
7. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология.* 2020;22(4):62–67 [Hrjanin AA, Knorring GJu. Genital herpes: modern views and prospects for the treatment. *Ginekologija.* 2020;22(4):62–67. (In Russ.)] doi: 10.26442/20795696.2020.4.200259
8. Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L. Prevalence of antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 in children and young people in an urban region in Tanzania. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2801–2807. doi: 10.1128/JCM.00180-06
9. Барабанов А.Л. Вирусные дерматозы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (обзор). Часть 1: заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса и ветряной оспы — опоясывающего лишая. *Дерматовенерология. Косметология.* 2019;5(1):43–55 [Barabanov AL. Viral dermatoses associated with HIV infection (review). Part 1: diseases caused by herpes simplex and varicella-zoster viruses. *Dermatovenerologija. Kosmetologija.* 2019;5(1):43–55. (In Russ.)]
10. Ahmed J, Rawre J, Dhawan N, Dudani P, Khanna N, Dhawan B. Genital ulcer disease: A review. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(8):4255–4262. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2111_21
11. Колова И.С., Смирнова И.О., Теличко И.Н., Петунова Я.Г. Современные особенности эпидемиологии генитального герпеса. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2017;(3):94–97 [Kolova IS, Smirnova IO, Telichko IN, Petunova JaG. Modern features of epidemiology of genital herpes. *Vestnik Rossijskoј Voенno-medicinskoј akademii.* 2017;(3):94–97. (In Russ.)]
12. Munawwar A, Singh S. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression. *J Lab Physicians.* 2016;8(1):5–18. doi: 10.4103/0974-2727.176228
13. Hu K, He S, Xiao J, Li M, Luo S, Zhang M, et al. Interaction between herpesvirus entry mediator and HSV-2 glycoproteins mediates HIV-1 entry of HSV-2-infected epithelial cells. *J Gen Virol.* 2017;98(9):2351–2361. doi: 10.1099/jgv.0.000895
14. Chun HM, Carpenter RJ, Macalino GE, Crum-Cianflone NF. The Role of Sexually Transmitted Infections in HIV-1 Progression: A Comprehensive Review of the Literature. *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:176459. doi: 10.1155/2013/176459
15. Mohraz M, Aghakhani A, Moayed-Nia S, Banifazl M, Janbakhsh A, Mamishi S, et al. No Role of Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Infection on HIV Progression in Naive HIV Patients. *Iran Biomed J.* 2018;22(2):123–128. doi: 10.22034/ibj.22.2.123
16. Mihimit A, Adawaye C, Péré H, Costiniuk C, Koyalta D, Mbopi-Keou FX, et al. HSV-2 Infection as a Potential Cofactor for HIV Disease Progression and Selection of Drug Resistance Mutations in Adults under WHO-Recommended First-Line Antiretroviral Therapy: A Multicentric, Cross-Sectional Study in Cameroon, Central African Republic, Chad, and Gabon. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):136. doi: 10.3390/tropicalmed5030136
17. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, Schiffer JT, Vickerman P, Turner KME, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1303–1316. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30405-X
18. Kouyoumjian SP, Heijnen M, Chaabna K, Mumtaz GR, Omori R, Vickerman P, et al. Global population-level association between herpes simplex virus 2 prevalence and HIV prevalence. *AIDS.* 2018;32(10):1343–1352. doi: 10.1097/QAD.0000000000001828
19. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2020;10(3):17–26 [Ladnaja NN, Pokrovskij VV, Dement'eva LA, Sokolova EV. The epidemic situation of HIV infection in the Russian Federation in 2019. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2020;10(3):17–26. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2020.10.3.17-26
20. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet 2022. (Accessed April 15, 2023). https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
21. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(5):15–24 [Nechaeva OB. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih.* 2021;99(5):15–24. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24
22. Заявление Минздрава России относительно серии публикаций о ситуации с ВИЧ. 2022 [Zajavlenie Minzdrava Rossii otносitel'no serii publikacij o situacii s VICH. (Statement by the Ministry of Health of Russia regarding a series of publications on the situation with HIV.) 2022. (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/08/19630>
23. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149
24. Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, et al. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. *BMJ Glob Health.* 2020;5(3):e001875. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001875
25. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. *Методические материалы.* Под ред. К.К. Борисенко. М.: Венера-Пресс; 1998. 188 с. [Diagnostika, lechenie i profilaktika]

zabolevanij, peredavaemyh polovym putem. Metodicheskie materialy. (Diagnosis, treatment and prevention of sexually transmitted diseases. Methodical materials.) Ed. by K.K. Borisenko. Moscow: Venera-Press; 1998. 188 p. (In Russ.)]

26. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. Вестник дерматологии и венерологии. 2008;84(1):4–22 [Kubanova AA, Martynov AA, Lesnaja IN, Kubanov AA, Melekhina LE. Organization of dermatovenerological care: achievements and prospects. Vestnik dermatologii i venerologii. 2008;84(1):4–22. (In Russ.)]

27. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;86(5):4–21 [Kubanova AA, Lesnaja IN, Kubanov AA, Melekhina LE, Kaspirovich MA. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of std and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;86(5):4–21. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv913

28. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):8–32 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenerology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):8–32. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1261

29. Потехаев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А., Фриго Н.В., Доля О.В., Жукова О.В., и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):25–32 [Potekhaev NN, Kupееva IA, Ivanova MA, Frigo NV, Dolja OV, Zhukova OV, et al. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2014–2019. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2021;20(1):25–32. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212001125

30. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемых половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):27–37 [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE. Dynamics of incidence of sexually transmitted infections in the evaluation of the epidemiological process and state of health of the Russian Federation population in 2006–2016. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018;94(1):27–37. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-27-37

31. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):18–33 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2019–2021 in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022 98(5):18–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1337

32. Чернова Н.И., Новикова Д.Б. Генитальная герпетическая инфекция в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога: вопросы междисциплинарного взаимодействия. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022;(2):37–42 [Chernova NI, Novikova DB. Genital herpes in the practice of a dermatovenerologist and obstetrician-gynecologist: issues of interdisciplinary interaction. Issues of Practical Colposcopy. Genital'nye infekcii. 2022;(2):37–42. (In Russ.)] doi: 10.46393/27826392_2022_2_37

33. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2020 [VICH-infekcija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii (HIV infection in adults. Clinical practice guidelines). 2020 (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1

34. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa035144

35. Hammad WAB, Konje JC. Herpes simplex virus infection in pregnancy — An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:38–45. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.055

36. AIMukdad S, Harfouche M, Wettstein A, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Asia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021;12:100176. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100176

37. Harfouche M, Abu-Hijleh FM, James C, Looker KJ, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in sub-Saharan Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100876. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100876

38. Harfouche M, Maalmi H, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Latin America and the Caribbean: systematic review, meta-analyses and metaregressions. *Sex Transm Infect.* 2021;97(7):490–500. doi: 10.1136/sextrans-2021-054972

39. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;25:100558. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100558

40. Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis.* 2012;39(2):154–160. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318239d7fd

41. Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):795–801 [Prozherin SV. Monitoring the incidence of sexually-transmitted infections among people living with HIV. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2020;19(6):795–801. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019061795

42. Прожерин С.В. Актуальные аспекты заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, людей, живущих с ВИЧ (на примере Свердловской области). Уральский медицинский журнал. 2020;(4):36–41 [Prozherin SV. Actual aspects of incidence rate of sexually transmitted infections in people living with HIV (case study of the Sverdlovsk region). *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2020;(4):36–41. (In Russ.)] doi: 10.25694/UrMJ.2020.04.06

43. Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, Dalal S, Vickerman P, Turner KME, et al. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):240–249. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30470-0

44. Schiffer JT, Gottlieb SL. Biologic interactions between HSV-2 and HIV-1 and possible implications for HSV vaccine development. *Vaccine.* 2019;37(50):7363–7371. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.044

45. Silhol R, Coupland H, Baggaley RF, Miller L, Staadegaard L, Gottlieb SL, et al. What Is the Burden of Heterosexually Acquired HIV Due to HSV-2? Global and Regional Model-Based Estimates of the Proportion and Number of HIV Infections Attributable to HSV-2 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;88(1):19–30. doi: 10.1097/QAI.0000000000002743

46. Stinn T, Kuntz S, Varon D, Huang ML, Selke S, Njikan S, et al. Subclinical Genital Herpes Shedding in HIV/Herpes Simplex Virus 2-Coinfected Women during Antiretroviral Therapy Is Associated with an Increase in HIV Tissue Reservoirs and Potentially Promotes HIV Evolution. *J Virol.* 2020;95(1):e01606–016020. doi: 10.1128/JVI.01606-20

47. Zhu J, Hladik F, Woodward A, Klock A, Peng T, Johnston C, et al. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med.* 2009;15(8):886–892. doi: 10.1038/nm.2006

48. Lozach PY, Burleigh L, Staropoli I, Amara A. The C type lectins DC-SIGN and L-SIGN: receptors for viral glycoproteins. *Methods Mol Biol.* 2007;379:51–68. doi: 10.1007/978-1-59745-393-6_4

49. Marsden V, Donaghy H, Bertram KM, Harman AN, Nasr N, Keoshkerian E, et al. Herpes simplex virus type 2-infected dendritic cells produce TNF- α , which enhances CCR5 expression and stimulates HIV production from adjacent infected cells. *J Immunol*. 2015;194(9):4438–4445. doi: 10.4049/jimmunol.1401706
50. Rollenhagen C, Lathrop MJ, Macura SL, Doncel GF, Asin SN. Herpes simplex virus type-2 stimulates HIV-1 replication in cervical tissues: implications for HIV-1 transmission and efficacy of anti-HIV-1 microbicides. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1165–1174. doi: 10.1038/mi.2014.3
51. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis*. 1998;178(6):1616–1622. doi: 10.1086/314486
52. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J, et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med*. 1995;123(11):845–847. doi: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00006
53. Schiffer JT, Swan DA, Magaret A, Schacker TW, Wald A, Corey L. Mathematical Modeling Predicts that Increased HSV-2 Shedding in HIV-1 Infected Persons Is Due to Poor Immunologic Control in Ganglia and Genital Mucosa. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155124. doi: 10.1371/journal.pone.0155124
54. Tan DH, Murphy K, Shah P, Walmsley SL. Herpes simplex virus type 2 and HIV disease progression: a systematic review of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13:502. doi: 10.1186/1471-2334-13-502
55. Duffus WA, Mermin J, Bunnell R, Byers RH, Odongo G, Ekwaru P, et al. Chronic herpes simplex virus type-2 infection and HIV viral load. *Int J STD AIDS*. 2005;16(11):733–735. doi: 10.1258/095646205774763298
56. Roxby AC, Drake AL, John-Stewart G, Brown ER, Matemo D, Otieno PA, et al. Herpes simplex virus type 2, genital ulcers and HIV-1 disease progression in postpartum women. *PLoS One*. 2011;6(5):e19947. doi: 10.1371/journal.pone.0019947
57. Barbour JD, Sauer MM, Sharp ER, Garrison KE, Long BR, Tomiyama H, et al. HIV-1/HSV-2 co-infected adults in early HIV-1 infection have elevated CD4⁺ T cell counts. *PLoS One*. 2007;2(10):e1080. doi: 10.1371/journal.pone.0001080
58. Cachay ER, Frost SD, Poon AF, Looney D, Rostami SM, Pacold ME, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition during recent HIV infection does not influence plasma HIV levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):592–596. doi: 10.1097/QAI.0b013e31816163bd87
59. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366–1379. doi: 10.1177/0956462417727194
60. Dinotta F, De Pasquale R, Nasca MR, Tedeschi A, Micali G. Disseminated herpes simplex infection in a HIV+ patient. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(2):205–209.
61. Антимирова Е.А., Летяева О.И. Генитальный герпес: современные представления о проблеме коморбидности. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2015;(4):8–15 [Antimirova EA, Letjaeva OI. Genital herpes: modern ideas about the problem of comorbidity. *Juzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2015;(4):8–15. (In Russ.)]
62. Лекции по ВИЧ-инфекции. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 848 с. [Lekcii po VICH-infekcii (Lectures on HIV infection.) Ed. by V.V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 848 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-7429-7
63. Сифилис и инфекции, передаваемые половым путем: атлас. Под общ. ред. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2015. 184 с. [Syphilis and sexually transmitted infections: an atlas.) Ed. by N.V. Kungurova. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2015. 184 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-7996-1443-0
64. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 696 с. [VICH-infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo. (HIV infection and AIDS: national guidelines.) Ed. by V.V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 696 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-5421-3
65. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Буравцова В.В., Деулина М.О., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022;12(s4):3–107 [Pokrovskij VV, Jurin OG, Kravchenko AV, Beljaeva VV, Buravcova VV, Deulina MO, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2022;12(s4):3–107. (In Russ.)]
66. Chelidze K, Thomas C, Chang AY, Freeman EE. HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):423–442. doi: 10.1007/s40257-019-00422-0
67. Barroso Dos Reis HL, Tosato Boldrini NA, da Silva Campos LC, Campos LG, Salume Costa FL, Jacomele Caldas JV, et al. Hypertrophic genital herpes in an HIV-infected female patient: Imiquimod as an alternative treatment. *Int J Infect Dis*. 2020;95:153–156. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.025
68. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (Accessed April 15, 2023). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>
69. Ayoade F, Gonzales Zamora JA, Tjendra Y. Herpes Simplex Virus Proctitis Masquerading as Rectal Cancer. *Diseases*. 2019;7(2):36. doi: 10.3390/diseases7020036
70. Bai S, Maykel JA, Yang MX. Inflammatory pseudotumor associated with HSV infection of rectal vascular endothelium in a patient with HIV: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):234. doi: 10.1186/s12879-020-04960-5
71. Ronkainen SD, Rothenberger M. Herpes Vegetans: an Unusual and Acyclovir-Resistant Form of HSV. *J Gen Intern Med*. 2018;33(3):393. doi: 10.1007/s11606-017-4256-y
72. Beavers C, Tuck N, Muraga R. Recurrent Aseptic (Mollaret's) Meningitis in a Patient with HIV. *Kans J Med*. 2023;16:19–20. doi: 10.17161/kjm.vol16.18612
73. Pagliano P, Ascione T, Carleo MA, Boccia G, De Caro F, Tortora F. HIV positive patient with HSV-2 encephalitis: case report. *Infez Med*. 2016;24(3):245–249.
74. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
75. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, Newell K, Ssebowa P, Franco V, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2013;208(5):839–846. doi: 10.1093/infdis/jit252
76. Fox PA, Barton SE, Francis N, Youle M, Henderson DC, Pillay D, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med*. 1999;1(1):10–18. doi: 10.1046/j.1468-1293.1999.00003.x
77. Couppié P, Sarazin F, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, et al. Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(3):143–145. doi: 10.1089/apc.2006.20.143
78. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации. 2021 [Anogenital'naja gerpeticeskaja virusnaja infekcija. Klinicheskie rekomendacii. (Anogenital herpes virus infection. Clinical practice guidelines.) 2021 (In Russ.)] (Accessed April 15, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/679_1
79. Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при аногенитальной герпетической вирусной инфекции (диагностика и лечение): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.03.2022 № 210н [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi vzroslym pri anogenital'noj gerpeticeskoi virusnoj infekcii (diagnostika i lechenie): Priказ Ministerstva zdoravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 28.03.2022 № 210n [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi vzroslym pri anogenital'noj gerpeticeskoi virusnoj infekcii (diagnostika

i lechenie): Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 28.03.2022 № 210n. (On approval of the standard of medical care for adults with anogenital herpetic viral infection (diagnosis and treatment): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 210n dated 28.03.2022.) (In Russ.) (Accessed April 15, 2023).

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205040015>

80. Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при аногенитальной герпетической вирусной инфекции (диагностика и лечение): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.05.2022 № 319н [Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi detjam pri anogenital'noj gerpetichej virusnoj infekcii (diagnostika i lechenie): Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 12.05.2022 № 319n. (On approval of the standard of medical care for children with anogenital herpetic viral infection (diagnosis and treatment): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 319n dated 12.05.2022.) (In Russ.) (Accessed April 15, 2023).

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206200032>

81. Arshad Z, Alturkistani A, Brindley D, Lam C, Foley K, Meinert E. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018. *JMIR Public Health Surveill.* 2019;5(2):e14216. doi: 10.2196/14216

82. Oumarou Hama H, Aboudharam G, Barbieri R, Lepidi H, Drancourt M. Immunohistochemical diagnosis of human infectious diseases: a review. *Diagn Pathol.* 2022;17(1):17. doi: 10.1186/s13000-022-01197-5

83. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3486-р [Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 21 dekabrya 2020 g. № 3486-р. (Decree of the Government of the Russian Federation No. 3486-р of December 21, 2020.) (In Russ.) (Accessed April 15, 2023). <http://government.ru/docs/all/131802>

84. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 [Ob utverzhdenii sanitarnyh pravil i norm SanPiN 3.3686-21 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovanija po profilaktike infekcionnyh boleznej": Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28.01.2021 № 4. (On the approval of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases": Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 4 dated 28.01.2021.) (In Russ.) (Accessed April 15, 2023). <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>

85. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Методические рекомендации. М.: Деловой экспресс; 2013. 112 с. [Vedenie bol'nyh infekcijami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infekcijami. Metodicheskie rekomendacii. (Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Guidelines.) Moscow: Delovoj jekspress; 2013. 112 p. (In Russ.)]

86. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):76–80. doi: 10.1001/archinte.163.1.76

87. Tandon S, Singh J, Sinha S, Sharma DP. Recalcitrant hypertrophic herpes genitalis in HIV-infected patient successfully treated with topical imiquimod. *Dermatol Ther.* 2017;30(3):e12479. doi: 10.1111/dth.12479

Участие авторов: концепция статьи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание текста статьи — С.В. Прожерин; общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — А.С. Подымова.

Authors' participation: concept development, literature analysis and interpretation, text of the article — Sergey V. Prozherin; general guidance, final editing and approval for submission of the manuscript — Anzhelika S. Podymova.

Информация об авторах

***Прожерин Сергей Витальевич** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Подымова Анжелика Сергеевна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: org@livehiv.ru

Information about the authors

***Sergey V. Prozherin** — dermatovenerologist; address: 46 Yasnaya street, 620102 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Anzhelika S. Podymova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: org@livehiv.ru

Статья поступила в редакцию: 19.04.2023

Принята к публикации: 29.08.2023

Опубликована онлайн: 04.09.2023

Submitted: 19.04.2023

Accepted: 29.08.2023

Published online: 04.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv14140>

Оценка вероятности и классификация риска наличия псориатического артрита у российских пациентов с псориазом (по данным регистра)

© Богданова Е.В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Прогноз и оценка риска, а также раннее выявление псориатического артрита у пациентов с псориазом могут способствовать предупреждению развития необратимых изменений костно-мышечной системы и улучшению исходов у пациентов.

Цель исследования. Разработать модель количественной оценки вероятности наличия и классификацию в группы высокого или низкого риска наличия псориатического артрита для пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в зависимости от клинико-демографических характеристик.

Методы. Анализ данных регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК). Наличие статистически значимых различий исследуемых независимых переменных определяли посредством критериев χ^2 или Манна–Уитни. Построение прогностических моделей осуществляли поэтапно методом логистического регрессионного анализа. По результатам анализа исключали переменные, имевшие низкую статистическую значимость. Регрессионные коэффициенты финальной модели считали значимыми при $p < 0,05$. Посредством ROC-анализа определяли оптимальную точку отсечения для классификации, основанной на полученной модели. Качество классификации оценивали по AUC, чувствительности и специфичности на основном и тестовом наборах данных. Рассчитывали уточненные коэффициенты формулы, AUC, чувствительность и специфичность на объединенных данных.

Результаты. В основную анализируемую выборку были включены 3245 пациентов, из них 920 имели установленный диагноз псориатического артрита. По результатам поэтапного построения методом логистического регрессионного анализа финальная прогностическая модель включала пять значимых предикторов: продолжительность псориаза, наличие псориатической эритродермии в анамнезе, наличие псориатического артрита в семейном анамнезе, артериальная гипертензия и жировая дегенерация печени. Все регрессионные коэффициенты были высоко статистически значимыми ($p < 0,001$). По результатам ROC-анализа модели классификации на объединенных данных AUC равна 0,7473, чувствительность — 70%, специфичность — 66% при точке отсечения 0,212.

Заключение. Разработанная модель оценки вероятности наличия псориатического артрита может способствовать более раннему его выявлению с учетом степени влияния значимых предикторов. Разработанная классификация может быть применена для определения пациентов с высоким риском наличия псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; прогноз

Конфликт интересов: автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

Выражение признательности: автор выражает благодарность руководителям и сотрудникам медицинских организаций и кафедр, вносящих вклад в ведение регистра.

Для цитирования: Богданова Е.В. Оценка вероятности и классификация риска наличия псориатического артрита у российских пациентов с псориазом (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):96–102. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14140>



Predictive model and classification for psoriatic arthritis risk assessment for Russian patients with psoriasis (on registry data)

© Elena V. Bogdanova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. Psoriatic arthritis risk prediction and early detection in patients with psoriasis may help prevent irreversible musculoskeletal changes and improve patients' outcomes.

Aims. To develop and validate predictive model for psoriatic arthritis risk assessment and classification for patients with moderate-to-severe psoriasis based on demographic and clinical characteristics.

Materials and methods. Data of psoriasis patient registry of Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists was analyzed. Significant differences between independent variables of interest among patients with and without psoriatic arthritis were determined by means of χ^2 -test or Mann–Witney test. Predictive models were developed stepwise by means of logistic regression analysis. Independent variables of low significance were excluded from the model. Regression coefficients were considered significant if $p < 0.05$. The optimal cut-off value was derived from ROC-analysis. The model performance was evaluated by calculation of AUC, sensitivity and specificity on training and test datasets. Finally, adjusted regression coefficients, AUC, sensitivity and specificity were derived for pooled data.

Results. Training sample included 3245 patients with psoriasis, 920 of them had diagnosis of psoriatic arthritis. The final predictive model included five significant predictors: psoriasis duration, medical history of psoriatic erythroderma, family history of psoriatic arthritis, arterial hypertension, and fatty liver. All regression coefficients were highly significant ($p < 0.001$). The AUC of prediction model adjusted on pooled data was 0,7473, sensitivity 70%, specificity — 66% for cut-off value 0.212.

Conclusions. Developed predictive model for risk assessment of psoriatic arthritis may contribute to its earlier detection in patients with psoriasis taking into account the degree of influence of significant predictors. The proposed classification may be used to discriminate patients at higher risk of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; prediction model

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest to report.

Source of funding: this manuscript was prepared and published with funding from the author's place of work.

Acknowledgements: the author is grateful to the heads and employees of medical organizations and chairs who contributed to maintaining the register.

For citation: Bogdanova EV. Predictive model and classification for psoriatic arthritis risk assessment for Russian patients with psoriasis (on registry data). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):96–102.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14140>



Обоснование

Прогноз и оценка риска, а также раннее выявление псориатического артрита у пациентов с псориазом могут способствовать предупреждению развития необратимых изменений костно-мышечной системы и улучшению исходов лечения пациентов. На современном этапе эти проблемы остаются нерешенными [1–3].

Цель исследования: разработать модель количественной оценки вероятности наличия и классификацию в группы высокого и низкого риска наличия псориатического артрита для пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в зависимости от клинико-демографических характеристик.

Методы

Проведен анализ данных регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДVK). Дизайн и критерии включения в регистр были описаны ранее [4].

В анализ были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с имеющимися данными о наличии или отсутствии псориатического артрита с установленным диагнозом. Основную анализируемую выборку составили пациенты, включенные в регистр с 24 сентября 2018 г. по 12 ноября 2021 г. ($n = 3245$). Выборку для оценки качества полученной модели на внешних данных (тестовый набор данных) составили пациенты, включенные в регистр в период с 13 ноября 2021 г. по 19 декабря 2022 г. ($n = 1821$).

В качестве зависимой переменной в анализ была включена бинарная переменная «наличие псориатического артрита». В качестве независимых переменных (возможных предикторов) были рассмотрены следующие: возраст, пол, продолжительность псориаза, наличие псориатической эритродермии в анамнезе пациента, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии/гипертонической болезни, наличие стенокардии, наличие сахарного диабета 2-го типа, наличие жировой дегенерации печени, наличие псориаза в семейном анамнезе, наличие псориатического артрита в семейном анамнезе. Частоту встречаемости характеристик независимых бинарных переменных рассчитывали как валидные проценты.

Наличие статистически значимых различий исследуемых независимых переменных между пациентами с псориазом без псориатического артрита и пациентами с псориазом и псориатическим артритом устанавливали посредством критерия χ^2 для категориальных переменных и критерия Манна–Уитни для непрерывных количественных переменных. Кроме того, для каждого из рассматриваемых возможных предикторов в рамках логистического регрессионного анализа с одним предиктором было рассчитано отношение шансов и его 95% доверительный интервал.

При разработке прогностических моделей с учетом влияния совокупности предикторов методом логистического регрессионного анализа исследовали все рассматриваемые независимые переменные. По результатам первого этапа анализа исключали переменные, имевшие низкую статистическую значимость ($p > 0,1$). На втором этапе анализа для оценки целесообразности применения в качестве предикторов переменных, достигших порогового значения $p < 0,1$, но не достигших $p < 0,05$, полученные модели сравнивали методом дисперсионного анализа (в версии χ^2). В случае отсутствия

статистически значимых различий по результатам дисперсионного анализа в версии χ^2 модели считали одинаково хорошо соответствующими имеющимся данным, а переменные, не достигающие уровня $p < 0,05$, считали не оказывающими существенного влияния на качество предсказания зависимой переменной [5]. Коэффициенты предикторов, полученные в финальной модели количественной оценки вероятности, считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Поскольку в аналитической статистике логистическая регрессия используется как бинарный классификатор, на основании полученных нами результатов была разработана модель классификации — способ распределения объектов (в нашем случае пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом) на определенные классы, группы. В качестве классов рассматривали группы высокого и низкого риска наличия псориатического артрита.

Для оптимизации параметров модели классификации проводили ROC-анализ и осуществляли выбор оптимального уровня отсечения для обеспечения необходимого соотношения чувствительности и специфичности. Качество полученной классификации оценивали путем определения AUC (площади под ROC-кривой), чувствительности и специфичности. После построения модели на исходных данных ее применяли к тестовому набору данных. Оценку качества осуществляли путем сравнения результатов прогнозирования на обоих наборах данных. После этого данные объединили и рассчитали уточненные коэффициенты формулы, AUC, чувствительность и специфичность.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 6 от 30.06.2022).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программной среды R версия 4.2.0. (2022-04-22 ucrt).

Результаты

В основную анализируемую выборку были включены 3245 пациентов. Доля пациентов с установленным диагнозом псориатического артрита составила 28,4% (920 пациентов). Демографические и клинические характеристики пациентов основной анализируемой выборки представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, все рассматриваемые потенциальные предикторы статистически значимо различались между группой пациентов с псориазом и псориатическим артритом и группой пациентов с псориазом без псориатического артрита. Данные различия были найдены по результатам критерия χ^2 для бинарных переменных или критерия Манна–Уитни для непрерывных количественных переменных.

Также статистически значимые различия между этими группами были найдены для каждой из независимых переменных по результатам расчета отношения шансов и его 95% доверительного интервала по результатам логистического регрессионного анализа с одним предиктором (табл. 1).

На следующем этапе выбирали модель с учетом всех потенциальных предикторов. Создание моделей с несколькими независимыми переменными показало, что часть из них имели очень низкую статистическую

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с псориазом основной анализируемой выборки
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with psoriasis of training sample

Характеристика	Все пациенты (n = 3245)	Пациенты с псориатическим артритом (n = 920)	Пациенты без псориатического артрита (n = 2325)	Значение p	Отношение шансов [95% ДИ]
Возраст, лет	46,0 ± 14,4 46 [35–57]	48,7 ± 12,9 49 [39–59]	45,1 ± 14,9 44 [33–57]	0,0005	1,018 [1,012–1,023]
Число пациентов мужского пола, n (%)	1954 (60,2%)	513 (55,8%)	1441 (62%)	0,001	1,293 [1,108–1,510]
Продолжительность псориаза, лет	15,0 ± 12,6 12 [5–21]	21,0 ± 12,7 20 [11–30]	12,8 ± 11,8 10 [3–19]	0,0005	1,052 [1,045–1,059]
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 ± 5,9 26,4 [23,5–30,0]	28,2 ± 6,3 27,3 [24,4–30,8]	27,0 ± 5,8 26,1 [23,2–29,7]	0,0005	1,033 [1,019–1,047]
Наличие псориаза в семейном анамнезе, n (%)	752 (23,2%)	236 (25,7%)	516 (22,8%)	0,020	1,235 [1,033–1,476]
Наличие псориатического артрита в семейном анамнезе, n (%)	51 (1,6%)	43 (4,7%)	8 (0,4%)	0,0005	14,436 [6,759–30,834]
Артериальная гипертензия/ гипертоническая болезнь, n (%)	868 (26,7%)	370 (40,2%)	498 (22,6%)	0,0005	2,796 [2,359–3,314]
Стенокардия, n (%)	58 (1,8%)	34 (4,3%)	24 (1,1%)	0,0005	4,018 [2,367–6,821]
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	202 (6,2%)	92 (10,0%)	110 (5,0%)	0,0005	2,421 [1,812–3,234]
Жировая дегенерация печени, n (%)	185 (6,2%)	92 (10,0%)	93 (4,3%)	0,0005	2,944 [2,179–3,976]

Данные по количественным переменным представлены как среднее ± стандартное отклонение и медиана [межквартильный интервал]. Данные по категориальным переменным представлены как абсолютное число (валидный процент).

значимость ($p > 0,1$, доверительная вероятность $< 0,9$). После исключения этих переменных из числа предикторов в модели остались следующие переменные: продолжительность псориаза, наличие псориатической эритродермии в анамнезе, наличие псориатического артрита в семейном анамнезе, артериальная гипертензия/гипертоническая болезнь, стенокардия, жировая дегенерация печени. При этом у одного из них, стенокардии, значение p было $> 0,05$, но $< 0,01$.

Для оценки целесообразности применения этой переменной в качестве предиктора на втором этапе логистического регрессионного анализа была создана еще одна модель, без этой переменной. Полученные модели сравнивали методом дисперсионного анализа в версии χ^2 . Значение критерия χ^2 было равным 0,06267, что говорит о том, что статистически значимых различий между моделями нет. В итоге данная переменная была также исключена из модели.

В финальную модель были включены пять предикторов: продолжительность псориаза, наличие псориатической эритродермии в анамнезе, наличие псориатического артрита в семейном анамнезе, артериальная гипертензия/гипертоническая болезнь и жировая дегенерация печени. Все регрессионные коэффициенты в финальной модели были высоко статистически значимыми ($p < 0,001$).

В целях создания классификации пациентов по группам риска развития псориатического артрита по результатам работы полученной модели был проведен ROC-анализ и выбран оптимальный уровень отсе-

чения. AUC была равна 0,753, чувствительность — 72%, специфичность — 65% при пороге отсечения 0,201.

Для оценки качества разработанной модели классификации она была применена к тестовым (внешним) данным. По результатам ROC-анализа AUC составила 0,734, чувствительность — 71%, специфичность — 65% при пороге отсечения 0,209.

На заключительном этапе работы полученные коэффициенты уравнения для расчета вероятности были скорректированы на объединенных данных. Все полученные регрессионные коэффициенты были высоко статистически значимыми ($p < 0,001$) (табл. 2).

По результатам ROC-анализа модели, полученной на объединенных данных, AUC под ROC-кривой была равна 0,7473, чувствительность модели классификации составила 70%, специфичность — 66% при точке отсечения 0,212 (рис. 1).

Обсуждение

По результатам проведенного анализа предложена модель количественной оценки вероятности наличия псориатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также основанная на ней классификация пациентов с псориазом в группы высокого или низкого риска наличия псориатического артрита.

В настоящее время в доступной литературе имеется только несколько научных публикаций, посвященных вопросам разработки и валидации моделей количественной оценки вероятности (прогностических

Таблица 2. Регрессионные коэффициенты для объединенных данных
Table 2. Regression coefficients for pooled data

Предикторы	Значение коэффициента	Стандартная ошибка	Значение <i>p</i>
Свободный коэффициент	-2,12303765	0,069371	0,001
Продолжительность псориаза	0,04265961	0,003152	0,001
Наличие псориатической эритродермии в анамнезе	1,34457046	0,140405	0,001
Наличие псориатического артрита в семейном анамнезе	2,08145011	0,292049	0,001
Наличие артериальной гипертензии/гипертонической болезни	0,46864397	0,090508	0,001
Наличие жировой дегенерации печени	0,67761800	0,149753	0,001

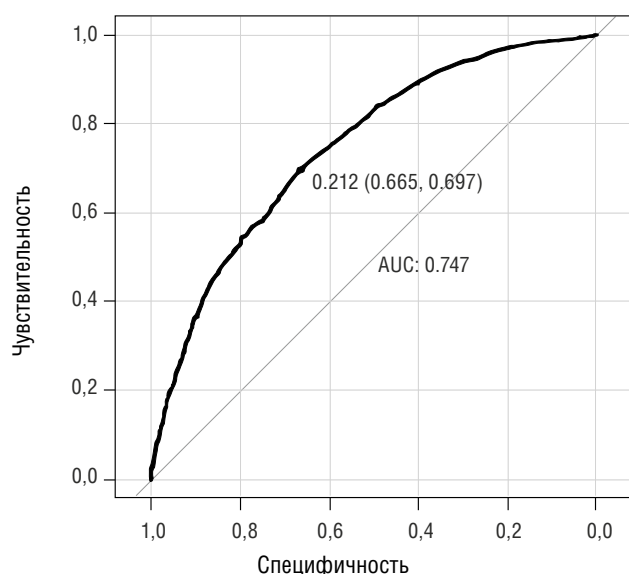


Рис. 1. ROC-кривая для разработанной модели классификации
Fig. 1. ROC-curve for prediction model

моделей) и классификаций пациентов с псориазом в зависимости от риска наличия или развития в течение какого-либо периода времени псориатического артрита.

В исследовании D. Yap и соавт. [6] был осуществлен поиск клинических и генетических факторов, способствующих разделению пациентов с псориазом и псориатическим артритом и пациентов с псориазом без псориатического артрита. В исследование были включены 974 пациента с псориазом, у 175 из которых был подтвержден диагноз псориатического артрита. По результатам логистического анализа с одним предиктором авторами была установлена связь между кардиометаболической патологией и псориатическим артритом: наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или сахарного диабета 2-го типа было значимо ассоциировано с более высоким риском псориатического артрита у пациентов. По результатам логистического регрессионного анализа с несколькими предикторами поражение ногтей пластин, сахарный диабет 2-го типа и пустулезный псориаз сохраняли значимую ассоциацию с наличием псориатического

артрита, а наличие HLA-C*06:02 оказывало протективное действие. Авторами были созданы две системы оценки вероятности наличия псориатического артрита. Модель 1 включала только факторы, предшествующие возникновению псориатического артрита (возраст начала псориаза, пол, псориаз в семейном анамнезе, количество копий аллелей HLA-C*06:02 и HLA-B27). В этой модели статистически значимым оказался только один предиктор, аллель HLA-C*06:02, наличие одной и более копий этой аллели у пациента на 55% снижало шансы наличия псориатического артрита по сравнению с пациентами, их не имеющими. С-индекс (определенный как площадь под ROC-кривой) модели был равен 0,615, то есть она была немного лучше случайного предсказания. Модель 2 включала переменные, ассоциированные с наличием псориатического артрита, но не обязательно предшествующие его началу. По результатам была разработана система оценки вероятности, значимыми предикторами в которой были возраст начала псориаза, поражение ногтей пластин, сахарный диабет 2-го типа и гипертриглицеридемия. С-индекс модели на тренировочном и тестовом наборах данных был равен 0,820 и 0,874 соответственно.

В исследовании Z. Chen и соавт. [7] была осуществлена разработка и валидация модели количественной оценки вероятности (прогностической модели) наличия псориатического артрита у пациентов с умеренным и тяжелым бляшечным псориазом. В исследование, имевшее неинтервенционный поперечный дизайн, были включены 405 пациентов, 111 из которых имели псориатический артрит. В качестве потенциальных предикторов авторами были определены артралгия, С-реактивный белок, уровень лимфоцитов, артериальная гипертензия и продолжительность заболевания. По результатам кросс-валидации и внешней валидации была подтверждена точность и обобщаемость модели. С-индекс полученной предиктивной номограммы составил 0,911.

В исследовании Y. Wang и соавт. [8] была разработана прогностическая модель, основанная на показателях ультразвукового исследования суставов, предназначенная для скрининга пациентов с псориазом с повышенным риском развития псориатического артрита. Исследование имело поперечный одноцентровой дизайн. В исследование были включены 852 пациента с псориазом без псориатического артрита, 261 пациент с псориатическим артритом и 86 здоровых добровольцев. По результатам исследования шесть переменных были

отобраны для создания модели, которое осуществили методом логистической регрессии. С-индекс разработанной системы оценки вероятности был равен 0,80.

Целью ретроспективного исследования P. Liu и соавт. [9] также являлась разработка системы оценки вероятности наличия псориазического артрита у пациентов с бляшечным псориазом, в качестве предикторов которой были отобраны возраст начала заболевания, продолжительность заболевания, вовлечение ногтей пластин, эритема ногтевой лунки, онихохексис, феномен масляного пятна и подногтевой гиперкератоз. AUC предиктивной модели был равен 0,76.

В проспективном когортном исследовании, проведенном A. Ogdie и соавт. [10] по данным регистра пациентов с псориазом CorEvitas Psoriasis Registry, пациентов без псориазического артрита на момент включения (в регистр включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным дерматологом диагнозом псориаза, получавших терапию биологическими генно-инженерными препаратами на момент или в течение 12 месяцев до включения) наблюдали на протяжении 24 месяцев. Прогностическая модель 2-летнего риска развития псориазического артрита была разработана посредством логистического регрессионного анализа. В исследование были включены 1489 пациентов. Оптимальная из девяти разработанных моделей включала следующие предикторы: результат оценки по опроснику PEST, индекс массы тела, оценку по модифицированной шкале коморбидности при ревматических заболеваниях, форму занятости, употребление алкоголя и утомляемость согласно оценке пациентов. Полученная модель предсказывает вероятность начала псориазического артрита в течение 24 месяцев, ее чувствительность составила 82,9%, специфичность — 48,8%, AUC — 68,9%.

По результатам исследования LTJ Lee и соавт. [3] разработана и валидирована модель оценки вероятности псориазического артрита с использованием алгоритмов машинного обучения. По результатам исследования предложен алгоритм глубокого обучения по хронологическим данным электронных медицинских карт для предсказания риска псориазического артрита у пациентов с псориазом в качестве инструмента скрининга пациентов с псориазом и высоким риском псориазического артрита для дерматологов. Исследование имело дизайн случай-контроль, в него были включены 443 пациента с псориазом и псориазическим артритом и 1772 пациента с псориазом без псориазического артрита. Чувствительность системы оценки 6-месячной вероятности псориазического артрита составила 0,80, специфичность — 0,60. Коморбидность вносила значимый вклад в разработанную модель: наибольшее уменьшение AUC (>2,03%) получали при удалении одного кода ряда заболеваний, в частности — артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечно-сосудистого заболевания, дислипидемии, метаболического синдрома.

Предложенная по результатам анализа данных российских пациентов с псориазом модель в качестве значимых предикторов включает пять переменных: продолжительность псориаза, наличие псориазического артрита в семейном анамнезе, наличие псориазической эритродермии в анамнезе пациента, наличие артериальной гипертензии и наличие жировой дегенерации печени. Модель позволяет исследовать множество комбинаций отобранных предикторов, которые приводят к различным вариантам вероятности и клас-

сификации. Также модель позволяет оценить степень влияния каждого из предикторов на рассматриваемый исход — вероятность наличия псориазического артрита. Предложенная на основании разработанной оценки классификация может быть применена в тех случаях, когда необходимо выделение пациентов в группу риска наличия псориазического артрита.

Исходя из значений полученных регрессионных коэффициентов (см. табл. 2) можно отметить, что наибольшее влияние на интересующий нас исход оказывают предикторы «наличие псориазического артрита в семейном анамнезе» и «наличие псориазической эритродермии в анамнезе».

Например, вероятность наличия псориазического артрита у пациента с продолжительностью псориаза 15 лет (среднее значение продолжительности псориаза в основной анализируемой выборке), имеющего отягощенный семейный анамнез по псориазическому артриту, не имеющего артериальной гипертензии, жировой дегенерации печени и псориазической эритродермии в анамнезе, составляет 0,645 (64,5%). У пациента без отягощенного семейного анамнеза по псориазическому артриту с такой же продолжительностью псориаза (15 лет), также не имеющего артериальной гипертензии, жировой дегенерации печени и псориазической эритродермии в анамнезе, вероятность наличия псориазического артрита составляет 0,185 (18,5%). С учетом полученного нами оптимального уровня отсе-чения в первом случае пациент будет отнесен к группе высокого риска наличия псориазического артрита, во втором случае — к группе низкого риска.

Значимая ассоциация между наличием псориазической эритродермии в анамнезе пациента и псориазическим артритом была описана в публикации [11]. По результатам настоящей работы продемонстрирована возможность использования этой переменной в качестве значимого предиктора наличия псориазического артрита. Степень влияния данного предиктора на исход можно оценить как высокую. Так, вероятность наличия псориазического артрита у пациента с продолжительностью псориаза 15 лет, не имеющего артериальной гипертензии, жировой дегенерации печени, отягощенного семейного анамнеза, в случае наличия псориазической эритродермии в анамнезе составляет 0,315 (31,5%), в случае отсутствия — 0,185 (18,5%). Опять же, в первом случае пациент будет отнесен к группе высокого риска наличия псориазического артрита, во втором — к группе низкого риска.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, характерные для регистровых исследований с многоцентровым наблюдательным дизайном [12].

Заключение

Предложенная модель оценки вероятности наличия псориазического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом может способствовать более раннему выявлению врачами-дерматовенерологами псориазического артрита у пациентов с псориазом с учетом влияния значимых предикторов и получаемых посредством расчета значений вероятности его наличия. Разработанная модель классификации может быть полезна для определения пациентов с псориазом и высоким риском наличия псориазического артрита. ■

Литература/References

1. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65–70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
2. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
3. Lee LT, Yang HC, Nguyen PA, Muhtar MS, Li YJ. Machine Learning Approaches for Predicting Psoriatic Arthritis Risk Using Electronic Medical Records: Population-Based Study. *J Med Internet Res*. 2023;25:e39972. doi: 10.2196/39972
4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):33–41 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation: according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):33–41. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
5. Kabacoff RI. *R in Action: Data Analysis and Graphics with R*. Shelter Island: Manning; 2011. 447 p. ISBN 9781935182399
6. Yan D, Ahn R, Leslie S, Liao W. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):593–604. doi: 10.1007/s13555-018-0266-x
7. Chen Z, Wang Y, Lan X, Yang M, Ding L, Li G, et al. Nomogram for accurate and quantitative prediction of the risk of psoriatic arthritis in Chinese adult patients with moderate and severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2021;31(4):499–507. doi: 10.1684/ejd.2021.4095
8. Wang Y, Zhang L, Yang M, Cao Y, Zheng M, Gu Y, et al. Development of a Predictive Model for Screening Patients with Psoriasis at Increased Risk of Psoriatic Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(2):419–433. doi: 10.1007/s13555-021-00663-0
9. Liu P, Kuang Y, Ye L, Peng C, Chen W, Shen M, et al. Predicting the Risk of Psoriatic Arthritis in Plaque Psoriasis Patients: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Front Immunol*. 2022;12:740968. doi: 10.3389/fimmu.2021.740968
10. Ogdie A, Harrison RW, McLean RR, Lin TC, Lebwohl M, Strober BE, et al. Prospective cohort study of psoriatic arthritis risk in patients with psoriasis in a real-world psoriasis registry. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(6):1303–1311. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.060
11. Богданова Е.В. Псориатическая эритродермия: сравнительная характеристика пациентов и ассоциация с псориатическим артритом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(6):73–80 [Bogdanova EV. Psoriatic erythroderma: comparative patient profile and association with psoriatic arthritis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(6):73–80. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1328
12. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(2):177–186 [Kubanov AA, Bogdanova EV. What are patient registries and why are they needed: (through a number of examples of psoriasis registries). *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2021;76(2):177–186. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1454

Информация об авторе

*Богданова Елена Витальевна — к.м.н., адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Information about the author

*Elena V. Bogdanova — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 21.07.2023
Принята к публикации: 04.09.2023
Опубликована онлайн: 12.09.2023

Submitted: 21.07.2023
Accepted: 04.09.2023
Published online: 12.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv5711>

Ретроспективный анализ результатов системной терапии папуло-пустулезных акне средне-тяжелой и тяжелой степени

© Хисматулина И.М.*, Файзуллина Е.В.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Обоснование. Системный изотретиноин — эффективный препарат для лечения акне, однако существенная частота рецидивов требует поиска оптимальных суточных доз, позволяющих продлить ремиссию заболевания.

Цель исследования: сравнить результаты системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Методы. В ретроспективном исследовании анализировались данные амбулаторных карт и результаты корнеометрии кожи лица 125 человек (95 больных с акне, 30 здоровых лиц). Пациенты с акне получали изотретиноин (Сотрет) в суточной дозе 0,5; 0,7 или 1,0 мг/кг массы тела, при этом у всех пациентов кумулятивная доза составила 120 мг/кг массы тела. Длительность наблюдения пациентов составила 18 месяцев.

Результаты. Системная терапия изотретиноином была эффективна у пациентов во всех сравниваемых группах, а именно: в группе I ($n = 32$) клиническое излечение наступило у 96,9% ($n = 31$), клиническая ремиссия — у 3,1% ($n = 1$); в группе II клиническое излечение — у 100% ($n = 32$); в группе III клиническое излечение — у 100% ($n = 31$). Разрешение воспалительных элементов у лиц, получавших дозы изотретиноина 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, происходило быстрее ($p < 0,001$). Достоверных различий дерматологического индекса акне и показателя тяжести рубцов между группами не наблюдалось. После лечения во всех группах нормализовались повышенные значения себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации. Обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости нежелательных явлений: эритемы лица ($p = 0,002$), сухости слизистых ($p < 0,001$), повышенной травмируемости кожи ($p = 0,007$), транзиторного повышения трансаминаз ($p < 0,001$) в зависимости от дозировки изотретиноина. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными при наблюдении сроком 18 недель после окончания терапии, в I группе составило 6 человек (18,75%); во II группе — 4 (12,5%), в III группе — 1 (3,2%), различия между группами достоверны ($p = 0,003$).

Заключение. Терапия средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне системным изотретиноином (Сотрет) в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг при наборе кумулятивной дозы 120 мг/кг массы тела демонстрирует сравнимую клиническую эффективность. Однако частота рецидивов заболевания в периоде наблюдения длительностью 18 месяцев коррелирует с суточной дозой препарата: самый низкий риск рецидива отмечен у пациентов, принимавших системный изотретиноин в суточной дозе 1,0 мг/кг массы тела. Таким образом, более высокие суточные дозы могут рассматриваться как оптимальные для продления ремиссии акне.

Ключевые слова: акне; изотретиноин; суточные дозы; себуметрия; корнеометрия

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Выражение признательности: авторы выражают благодарность исполнительному директору ООО «Центр Дерматология» г. Казани, кандидату медицинских наук Файзуллину Владимиру Альфредовичу за содействие в написании статьи.

Для цитирования: Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В. Ретроспективный анализ результатов системной терапии папуло-пустулезных акне средне-тяжелой и тяжелой степени. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):103–111. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv5711>



Retrospective analysis of the results of systemic therapy of moderate to severe papulo-pustular acne

© Irina M. Khismatulina*, Elena V. Faizullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Background. Systemic isotretinoin is an effective drug for the treatment of acne, however, a significant frequency of relapses requires the search for optimal daily doses to prolong the remission of the disease.

Aims: to compare the results of systemic therapy of moderate resistant and severe papulo-pustular acne with isotretinoin in daily doses: 0.5, 0.7 and 1.0 mg/kg body weight.

Materials and methods. In a retrospective study, data from outpatient charts and the results of facial skin corneometry were analyzed in 125 people (95 patients with acne, 30 healthy individuals). Acne patients received isotretinoin (Sotret), at a daily dose of 0.5; 0.7 or 1.0 mg / kg of body weight, while in all patients the cumulative dose was 120 mg / kg of body weight. The duration of observation of patients, according to outpatient records, was 18 months.

Results. Systemic therapy with isotretinoin was effective in patients in all compared groups, clinical remission occurred in 96.9%, 100% and 100% of cases. Resolution of inflammatory elements in individuals receiving doses of isotretinoin 0.7 mg/kg and 1.0 mg/kg weight it occurred faster ($p < 0.001$). There was no significant difference between the dermatological acne index and the scar severity index between the groups. After treatment, elevated values of sebumetry, skin relief, pore size, and pigmentation were normalized in all groups. A significant difference was found in the frequency of adverse events: erythema of the face ($p = 0.002$), dryness of the mucous membranes ($p < 0.001$), increased skin injury ($p = 0.007$), transient increase in transaminases ($p < 0.001$) depending on the dosage of isotretinoin. The number of patients with relapses registered during follow-up for a period of 18 weeks after the end of therapy in group I was 6 (18.75%); in group II — 4 (12.5%), in group III — 1 (3.2%), the differences between the groups were significant ($p = 0.003$).

Conclusions. Therapy of medium-severe resistant and severe papulo-pustular acne with systemic isotretinoin (Sotret) in daily doses of 0.5, 0.7 and 1.0 mg / kg with a cumulative dose of 120 mg / kg of body weight, it demonstrates comparable clinical efficacy. However, the frequency of relapses of the disease in the follow-up period of 18 months correlates with the daily dose of the drug: the lowest risk of relapse was noted in patients taking systemic isotretinoin at a daily dose of 1.0 mg / kg body weight. Thus, higher daily doses can be considered as the most optimal for prolonging acne remission.

Keywords: acne; isotretinoin; daily doses; sebumetry; corneometry

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the manuscript was prepared and published through financing at the place of work of the authors.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Director of the Dermatology Center, Kazan Vladimir A. Fayzullin for assistance in writing the article.

For citation: Khismatulina I.M., Faizullina E.V. Retrospective analysis of the results of systemic therapy of moderate to severe papulo-pustular acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):103–111. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv5711>



Обоснование

Системная терапия акне изотретиноином остается наиболее эффективным способом лечения тяжелых и резистентных форм дерматоза в течение последних десятилетий. Стандартный режим дозирования, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, составляет 0,5 мг/кг массы тела перорально до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг массы тела [1–3]. Однако рецидивы дерматоза после прохождения курса терапии изотретиноином могут достигать 41%, что указывает на актуальность исследований по оптимизации дозирования препарата [4]. Одним из широко используемых в России препаратов системного изотретиноина является Сотрет, в научно-медицинских библиотеках найдены результаты ряда исследований эффективности и профиля безопасности применения этого препарата, проведенных на клинических базах на территории России [5–7].

Цель исследования: сравнить результаты системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Методы

Дизайн исследования

При проведении ретроспективного исследования анализировались данные амбулаторных карт 125 человек, из них 95 пациентов с акне. Контрольную группу для оценки морфофункциональных показателей составили результаты анализа кожи лица 30 здоровых человек, обратившихся в ООО «Центр Дерматология» с профилактическими целями. В амбулаторных картах фиксировались данные жалоб и анамнеза, осмотра кожных покровов с подсчетом воспалительных (папуло-пустулы, узлы) и невоспалительных (комедоны, рубцы) элементов, лабораторных и инструментальных исследований (определение морфофункциональных показателей кожи лица), отмечались побочные эффекты от терапии, сроки разрешения воспалительных элементов и сроки набора кумулятивной дозы. У пациентов определялись исходные показатели функции печени и липидного обмена, с последующим их контролем через месяц после начала терапии, а затем — каждые 3 месяца. Женщины были проинформированы о необходимости применения надежных средств контрацепции [1, 2].

Критерии соответствия

Критерии включения

Анализировались карты пациентов старше 18 лет с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, получавших системную терапию изотретиноином (Сотрет) в суточной дозе 0,5; 0,7 или 1,0 мг/кг массы тела.

Критерии невключения

Для анализа не отбирались карты лиц моложе 18 лет, пациентов с обострениями хронических соматических и психических заболеваний; с повышением показателей печеночных проб и/или дислипидемией в биохимическом анализе крови перед началом исследования (информация в карте); женщин с синдромом гиперандрогении (информация в карте).

Условия проведения

В анализ включены амбулаторные карты пациентов, находившихся под наблюдением на кафедре дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета и в ООО «Центр Дерматология» г. Казани в 2020–2022 гг.

Продолжительность исследования

Длительность наблюдения, согласно записям в амбулаторных картах, составила 18 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

По данным амбулаторных карт были сформированы следующие группы:

I группа — 32 пациента с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела;

II группа — 32 пациента с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, которым проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 0,7 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела; все пациенты этой группы получали начальную суточную дозу 0,5 мг/кг/день, разделенную на два приема, в течение первых 4 недель, а затем суточную дозу 0,7 мг/кг/день, разделенную на два приема;

III группа — 31 пациент с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 1,0 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела; все пациенты этой группы получали начальную суточную дозу 0,5 мг/кг/день, разделенную на два приема, в течение первых 4 недель, а затем суточную дозу 1 мг/кг/день, разделенную на два приема;

Контрольная группа — 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст — 22,1 ± 3,9 года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе для оценки значений корнеометрии кожи лица и показателей биохимического анализа крови.

Параметры исследования

1. Дерматологический индекс акне (ДИА), предложенный Американской академией дерматологии (1999–2000 гг.), предназначен для определения тяжести дерматоза. При подсчете индекса фиксируется количество комедонов, папул, пустул, узлов. Значение ДИА определяет тяжесть течения акне: легкая степень — от 1 до 5, средняя степень — от 6 до 10, тяжелая степень — от 11 до 15 [8]. Оценивалось количество элементов на коже поверхности лица.

2. Показатель количественной и качественной шкалы оценки постакне-рубцов G.J. Goodman, J.A. Baron, 2006 определялся на коже лица до начала и после окончания терапии. Оценка тяжести рубцов по шкале G.J. Goodman и соавт. представляет собой систему количественной классификации постакне-элементов с максимальным количеством баллов 84 [9].

3. Сроки разрешения воспалительных элементов (папуло-пустул, узлов) в неделях.

4. Длительность терапии в неделях.

5. Корнеометрия кожи лица до начала и после окончания исследования. Морфофункциональные показатели кожи лица в Т-зоне и U-зоне измерялись при помощи диагностической USB-видеокамеры CosCam (Somotech, Корея), 2016 г., с прикладным программным обеспечением. Анализировались: увлажненность кожных покровов в условных единицах (усл. ед.), себуметрия (усл. ед.), степень выраженности рельефа кожного покрова (усл. ед.), кератин (усл. ед.), пигментация (усл. ед.), размер поры (мм) до начала и на 12-й неделе терапии.

6. Результаты терапии после окончания исследования. Клиническое излечение — регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня, клиническая ремиссия — регресс на 75–90%, без изменений — регресс 0–75% акне-проявлений, ухудшение — увеличение количества акне-элементов к концу терапии [1].

7. Количество пациентов с нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания терапии.

8. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания терапии.

Анализ в подгруппах

Подгруппы формировались ретроспективно по данным амбулаторных карт с учетом возрастного-половых характеристик пациентов, формы и степени тяжести акне, полученной суточной дозы системного изотретиноина.

Статистический анализ

Медико-биологические данные обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 8.0). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовались методы непараметрической статистики с расчетом критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы — соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники)

I группа — 32 пациента с акне, мужчин 10, женщин 22, от 18 до 36 лет, средний возраст $23,5 \pm 4,6$ года, длительность заболевания составила $7,1 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,2 \pm 2,7$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $20,2 \pm 1,9$.

II группа — 32 пациента с акне, мужчин 9, женщин 23, от 18 до 38 лет, средний возраст $24,8 \pm 6,3$ года, длительность заболевания составила $7,1 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,1 \pm 1,9$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $20,1 \pm 0,9$.

III группа — 31 пациент с акне, мужчин 9, женщин 22, от 18 до 48 лет, средний возраст $23,5 \pm 6,7$ года, длительность заболевания составила $7,0 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,5 \pm 1,6$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $21,4 \pm 1,3$.

Контрольная группа — 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст — $22,1 \pm 3,9$ года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе для оценки значений корнеометрии кожи лица и показателей биохимического анализа крови.

Показатели корнеометрии у пациентов с резистентными средне-тяжелыми и тяжелыми папуло-пустулезными акне до лечения во всех исследованных группах характеризовались нормальными уровнями влажности и кератина в Т- и U-зонах, сопоставимыми с данными здоровых лиц ($p > 0,05$). В то же время кожа больных акне имела достоверно более высокие параметры себуметрии как в Т-зоне: в I группе — $90,2 \pm 12,5$ усл. ед. ($p = 0,002$), во II группе — $93,0 \pm 12,1$ усл. ед. ($p = 0,001$), в III группе — $92,3 \pm 9,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), так и в U-зоне в I группе — $95,3 \pm 7,8$ усл. ед. ($p < 0,001$), во II группе — $91,8 \pm 12,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), в III группе — $95,0 \pm 7,6$ усл. ед. ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Выраженность кожного рельефа у пациентов была усилена в U-зоне и составила в I группе — $83,1 \pm 11,3$ усл. ед. ($p = 0,033$), во II группе — $84,1 \pm 10,3$ усл. ед. ($p = 0,02$), в III группе — $82,0 \pm 8,6$ усл. ед. ($p = 0,017$), что было достоверно выше, чем у здоровых лиц — $52,1 \pm 8,6$ усл. ед. У всех больных отмечалось статистически значимое по сравнению со здоровыми лицами увеличение среднего размера пор как в Т-зоне: в I группе — $0,105 \pm 0,018$ мм ($p = 0,008$), во II группе — $0,102 \pm 0,015$ мм ($p < 0,001$), в III группе — $0,110 \pm 0,034$ мм ($p < 0,001$), так и в U-зоне: в I группе — $0,097 \pm 0,014$ мм ($p = 0,001$), во II группе — $0,084 \pm 0,009$ мм ($p < 0,001$), в III группе — $0,092 \pm 0,013$ мм ($p < 0,001$). Исходные уровни пигментации у больных как в Т-зоне: в I группе $47,0 \pm 3,4$ усл. ед. ($p = 0,004$), во II группе — $43,9 \pm 4,0$ усл. ед. ($p = 0,048$), в III группе — $47,8 \pm 3,9$ усл. ед. ($p = 0,004$), так и в U-зоне: в I группе — $83,1 \pm 11,3$ усл. ед. ($p = 0,033$), во II группе — $84,1 \pm 10,3$ усл. ед. ($p = 0,02$), в III группе — $82,0 \pm 8,6$ усл. ед. ($p = 0,017$) были достоверно выше контрольных значений.

Основные результаты

При ретроспективном сравнении результатов системной терапии изотретиноином в суточных дозах 0,5 мг/кг в I группе ($n = 32$), 0,7 мг/кг массы во II группе ($n = 32$), 1,0 мг/кг в III группе ($n = 31$), обнаружилось, что статистически значимой разницы в сроках разрешения воспалительных элементов выявлено не было: в I группе — $20,2 \pm 2,1$ недели и во II группе — $15,9 \pm 0,4$ недели, в то время как в III группе — $12,5 \pm 0,6$ недели, кожный процесс регрессировал достоверно быстрее, чем в I группе ($p < 0,001$) и во II группе ($p < 0,001$). Длительность терапии пациентов в суточной дозе изотретиноина 0,5 мг/кг составила в I группе $26,3 \pm 3,1$ недели, что было достоверно дольше, чем у пациентов, получавших суточные дозы системного ретиноида — 1,0 мг/кг в III группе — $17,7 \pm 0,07$ недели ($p = 0,022$). Достоверных различий полученной пациентами кумулятивной дозы в I, II, III группах выявлено не было (табл. 1).

К моменту завершения системной терапии ДИА достоверно уменьшился во всех группах: в I группе с $10,2 \pm 2,7$ до $0,4 \pm 0,5$ ($p = 0,001$), во II группе — с $10,1 \pm 1,9$ до $0,3 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), в III группе — с $10,5 \pm 1,6$ до $0,5 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman после окончания терапии достоверно снизился и составил: в I группе $15,6 \pm 1,2$ ($p = 0,04$), во II группе — $15,1 \pm 1,4$ ($p = 0,039$) и в III группе — $14,6 \pm 1,3$ ($p < 0,001$). Достоверных различий ДИА и показателя тяжести рубцов по шкале Goodman между группами I, II, III выявлено не было (рис. 1, 2).

Системная терапия изотретиноином была эффективна у пациентов во всех сравниваемых группах,

Таблица 1. Результаты системной терапии изотретиноином в дозах 0,2 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг массы тела у пациентов в группах I, II, III, *M + m*
 Table 1. Results of systemic therapy with isotretinoin in doses of 0.2 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg of body weight in patients in groups I, II, III, *M + m*

Показатели	I группа (n = 32)	II группа (n = 32)	III группа (n = 31)	p		
				группы I и II	группы II и III	группы I и III
Сроки разрешения воспалительных элементов, недели	20,2 ± 2,1	15,9 ± 0,4	12,5 ± 0,6	0,147	<0,001	<0,001
Длительность терапии, недели	26,3 ± 3,1	21,8 ± 3,3	17,7 ± 0,07	0,972	0,657	0,022
Кумулятивная доза, мг/кг	120,7 ± 0,6	122,7 ± 2,3	124,5 ± 2,0	1,209	1,671	0,222



Рис. 1. Динамика ДИА у пациентов в группах I, II, III до и после лечения
 * Статистически значимая разница между показателями в группах I, II, III пациентов с акне до и после лечения, *p* < 0,05.
 Fig. 1. Dynamics of dermatological acne index in patients in groups I, II, III before and after treatment
 * Statistically significant difference between the indicators in groups I, II, III of patients with acne before and after treatment, *p* < 0.05.

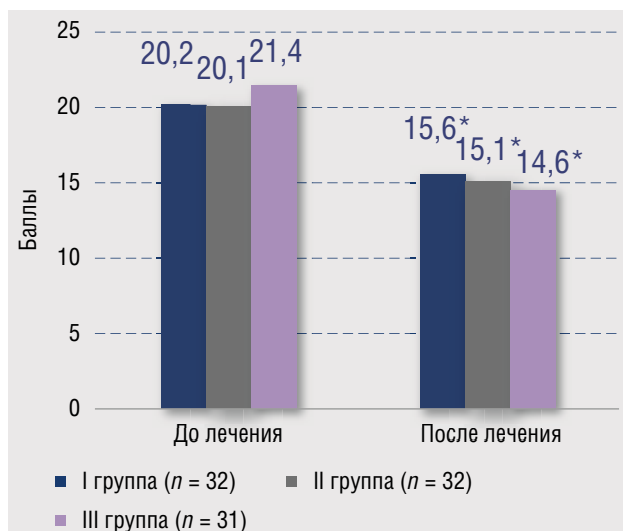


Рис. 2. Динамика регресса рубцов по шкале Goodman у пациентов в группах I, II, III до и после лечения
 * Статистически значимая разница между показателями в группах I, II, III пациентов с акне до и после лечения, *p* < 0,05.
 Fig. 2. Dynamics of scar regression on the Goodman scale in patients in groups I, II, III before and after treatment
 * Statistically significant difference between the indicators in groups I, II, III of patients with acne before and after treatment, *p* < 0.05.

а именно: в группе I (*n* = 32) клиническое излечение наступило у 96,9% (*n* = 31), клиническая ремиссия — у 3,1% (*n* = 1); в группе II клиническое излечение — 100,0% (*n* = 32), в группе III клиническое излечение — 100% (*n* = 31).

Дополнительные результаты

К моменту окончания лечения показатели корнеометрии кожных покровов достоверно снизились у пациентов во всех группах (*p* < 0,001). При этом у пациентов II и III групп, получавших стандартные и высокие дозы изотретиноина, увлажненность кожи в U-зоне после лечения упала достоверно ниже контрольных значений (*p* = 0,002 и *p* = 0,005 соответственно). После лечения у всех пациентов с акне в группах I, II, III нормализовались повышенные значения себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации (*p* < 0,001), став сопоставимыми (*p* > 0,05) с данными контрольной группы. При этом диаметр пор в T-зоне у пациентов, получавших средние и высокие дозы изотретиноина, был до-

стоверно меньше, чем у пациентов, получавших низкие дозы системного ретиноида (*p* < 0,001) (табл. 2, 3).

Нежелательные явления

У подавляющего большинства пациентов, получавших суточные дозы системного ретиноида 0,5 мг/кг массы тела, и у всех пациентов, получавших суточные дозы препарата 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, наблюдались ожидаемые побочные эффекты в виде сухости кожи, хейлита и эритемы лица. Обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости наиболее распространенных ретиноид-ассоциированных состояний: эритемы лица, сухости слизистых и легкой травмируемости кожи. Эритема лица наблюдалась у 71,9% пациентов I группы (*n* = 23), что достоверно меньше (*p* = 0,002), чем у больных во II группе (*n* = 32) — 100%, и в III группе (*n* = 31) — 100%. Сухость слизистых (носа и глаз) беспокоила пациентов в I группе (*n* = 1) в 3,1% случаев, что достоверно реже (*p* < 0,001), чем во II группе (*n* = 4) — 12,5%, и в III группе (*n* = 15) — 48,4%. Повышенная травми-

Таблица 2. Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в T-зоне у пациентов в группах I, II, III до и после лечения, $M \pm m$
 Table 2. Dynamics of morphofunctional parameters of facial skin in the T-zone in patients in groups I, II, III before and after treatment, $M \pm m$

Показатели	I группа (n = 32)			II группа (n = 32)			III группа (n = 31)			Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	30,6 ± 4,1	21,0 ± 2,3**	0,045	31,3 ± 6,8	16,9 ± 1,5	0,039	29,5 ± 3,4	12,8 ± 2,9**	<0,001	32,7 ± 9,7
Себуметрия, усл. ед.	90,2 ± 12,5*	33,3 ± 3,6	<0,001	93,0 ± 12,1*	31,7 ± 1,8	<0,001	92,3 ± 9,4*	26,9 ± 4,4	<0,001	38,9 ± 6,2
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	78,7 ± 8,6	60,1 ± 11,3	0,195	77,5 ± 2,8	70,5 ± 6,7	0,338	75,9 ± 7,0	62,7 ± 10,3	0,293	57,3 ± 11,2
Кератин, усл. ед.	17,8 ± 10,7	18,0 ± 14,4	0,991	20,7 ± 16,7	27,2 ± 19,2	0,799	21,2 ± 13,3	19,9 ± 14,8	0,948	19,8 ± 14,0
Размер поры, мм	0,105 ± 0,018*	0,041 ± 0,015	0,008	0,102 ± 0,015*	0,035 ± 0,002**	<0,001	0,110 ± 0,034*	0,024 ± 0,001**	0,014	0,038 ± 0,009
Пигментация, усл. ед.	47,0 ± 3,4*	25,6 ± 2,2	<0,001	43,9 ± 4,0*	21,0 ± 3,5	<0,001	47,8 ± 3,9*	26,6 ± 3,2	<0,001	30,3 ± 3,4

* Статистически значимая разница между показателями в группах пациентов с акне (I группа, II группа, III группа) и показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

** Статистически значимая разница между показателями I и III, II и III групп пациентов с акне после окончания терапии, $p < 0,05$.

* Statistically significant difference between the indicators in the groups of patients with acne (group I, group II, group III) and the indicators of the control group, $p < 0,05$.

** Statistically significant difference between the indicators in patients with acne in groups I and III, II and III after the end of therapy, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в U-зоне у пациентов в группах I, II, III до и после лечения, $M \pm m$
 Table 3. Dynamics of morphofunctional parameters of facial skin in the U-zone in patients in groups I, II, III before and after treatment, $M \pm m$

Показатели	I группа (n = 32)			II группа (n = 32)			III группа (n = 31)			Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	29,1 ± 3,0	19,8 ± 1,4**	0,005	32,7 ± 5,1	12,8 ± 1,4**	<0,001	31,0 ± 8,1	11,4 ± 3,1**	0,028	34,1 ± 7,2
Себуметрия, усл. ед.	95,3 ± 7,8*	32,8 ± 6,7	<0,001	91,8 ± 12,4*	31,7 ± 4,6	<0,001	95,0 ± 7,6*	22,2 ± 8,4	<0,001	42,4 ± 9,4
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	83,1 ± 11,3*	65,5 ± 2,4	0,133	84,1 ± 10,3*	58,5 ± 4,5	0,026	82,0 ± 8,6*	69,3 ± 2,0	0,498	52,1 ± 8,6
Кератин, усл. ед.	18,6 ± 16,7	15,0 ± 12,3	0,834	24,5 ± 11,8	33,0 ± 17,2	0,685	21,5 ± 12,3	24,4 ± 9,7	0,834	17,6 ± 17,1
Размер поры, мм	0,097 ± 0,014*	0,047 ± 0,003	0,001	0,084 ± 0,009*	0,046 ± 0,006	0,001	0,092 ± 0,013*	0,034 ± 0,015	0,005	0,042 ± 0,002
Пигментация, усл. ед.	50,8 ± 38*	35,1 ± 1,2	<0,001	56,5 ± 2,7*	39,4 ± 1,8	<0,001	52,4 ± 4,0*	32,5 ± 1,7	<0,001	30,4 ± 6,9

* Статистически значимая разница между показателями в группах пациентов с акне (I группа, II группа, III группа) и показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

** Статистически значимая разница между показателями I и III, II и III групп пациентов с акне после окончания терапии, $p < 0,05$.

* Statistically significant difference between the indicators in the groups of patients with acne (group I, group II, group III) and the indicators of the control group, $p < 0,05$.

** Statistically significant difference between the indicators in patients with acne in groups I and III, II and III after the end of therapy, $p < 0,05$.

руемость кожи регистрировалась у пациентов I группы ($n = 1$) в 3,1% наблюдений, что достоверно реже ($p = 0,007$), чем в III группе ($n = 7$) — 21,9%. У пациентов III группы достоверно чаще, чем в других группах ($p < 0,001$), отмечалось транзиторное повышение трансаминаз, у 12 больных — 38,7%. Показатели функциональных проб печени повышались незначительно и достоверно не превышали данные контрольной группы. Данные реакции не потребовали отмены системного изотретиноина (табл. 4).

Существенных различий биохимических показателей функции печени и липидного обмена у пациентов в I и II группах в процессе лечения и контрольной группе выявлено не было. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания терапии, в I группе составило 6 человек (18,75%); во II группе — 4 (12,5%), в III группе — 1 (3,2%), различия между группами достоверны ($p = 0,003$).

Обсуждение

Исследования перед выходом системного изотретиноина в клиническую практику в 1982 г. были направлены на определение средней суточной и курсовой дозы с целью достижения максимального клинического эффекта. На основании полученных результатов были сформулированы основные рекомендации: 0,5–1,0 мг/кг в сутки, на курс 120–150 мг/кг. В дальнейшем появилось много сообщений об эффективности низких доз системного изотретиноина в терапии акне. С целью разрешения многочисленных споров было проведено масштабное исследование сравнения клинической эффективности и противорецидивной активности низкой (0,1 мг/кг), средней (0,5 мг/кг) и высокой (1,0 мг/кг) суточной дозы системного ретиноида [10, 11]. Было установлено, что независимо от дозы у большинства пациентов регистрируется выраженный клинический эффект в период от 12 до 20 недель лечения. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 18 месяцев после окончания курса, в результате была констатирована прямая корреляционная зависимость необходимости повторного проведения курса лечения

системным изотретиноином от дозы. Самая низкая потребность в повторном лечении была отмечена у пациентов, принимавших системный изотретиноин в суточной дозе 1,0 мг/кг.

Наше ретроспективное сравнение результатов системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах: 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы (кумулятивная доза 120 мг/кг) также показало эффективность используемых схем лечения во всех трех группах. Длительность терапии у пациентов, получавших суточную дозу изотретиноина 0,5 мг/кг, была достоверно больше ($p = 0,022$), чем у лиц, получавших суточные дозы 1,0 мг/кг массы. Однако при достижении кумулятивной дозы, одинаковой для всех групп пациентов (120 мг/кг массы тела), достоверной разницы ДИА и показателя тяжести рубцов не наблюдалось. Исследование морфофункциональных параметров кожи пациентов показало нормализацию изначально повышенных значений себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации во всех исследованных группах. При применении изотретиноина в дозировке 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела ($p < 0,001$) размер пор в Т-зоне достоверно уменьшился ($p < 0,001$), однако при этом достоверно ($p < 0,05$) ухудшились показатели гидратации кожи в Т-зоне и U-зоне по сравнению с лицами, которые получали препарат в стандартных дозах 0,5 мг/кг массы. Для коррекции сухости кожи в руководствах по ведению пациентов с акне рекомендуется дополнительное применение увлажняющих и смягчающих некомедогенных топических средств для ухода [1, 2].

Обнаружены достоверные различия в частоте наиболее распространенных ретиноид-ассоциированных состояний: эритемы лица ($p = 0,002$), сухости слизистых ($p < 0,001$), повышенной травмируемости кожи ($p = 0,007$) и транзиторного повышения трансаминаз ($p < 0,001$) в зависимости от дозировки системного ретиноида. Полученные результаты в целом соответствуют данным отечественных и зарубежных исследователей об ассоциации перечисленных состояний с высокими дозами препарата [2, 5, 6].

Таблица 4. Распределение нежелательных явлений у пациентов с акне в группах I, II, III, абс., %
Table 4. Distribution of adverse events in patients with acne in groups I, II, III, abs., %

Показатели переносимости терапии	I группа (n = 32)		II группа (n = 32)		III группа (n = 31)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Сухость кожи	29	90,6	32	100,0	31	100,0	0,442
Хейлит	31	96,9	32	100,0	31	100,0	1,000
Эритема лица	23	71,9	32	100,0	31	100,0	0,002
Обратимое выпадение волос	1	3,1	1	3,1	1	3,2	0,999
Повышенная травмируемость кожи	1	3,1	1	3,1	7	21,9	0,007
Сухость слизистых (носа и глаз)	1	3,1	4	12,5	15	48,4	<0,001
Снижение настроения	1	3,1	1	3,1	3	9,7	0,384
Повышение трансаминаз	1	3,1	2	6,3	12	38,7	<0,001

Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания лечения, было достоверно ниже в группах, получавших суточные дозы 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, по сравнению с суточной дозой 0,5 мг/кг массы тела ($p = 0,003$).

Заключение

При ретроспективном сравнении результатов системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином (Сотрет) в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, при одинаковой кумулятивной дозе 120 мг/кг массы тела, клиническая эффективность достигнута в 96,9%, 100% и 100% случаев соответственно. Зарегистрированные в амбулаторных картах нежелательные явления не являлись серьезными, носили

дозозависимый характер, клинически выражались хейлитом и ретиновым дерматитом. Значения показателей печеночных ферментов на всем протяжении лечения не являлись значимыми и не требовали снижения суточной дозы системного ретиноида. При этом количество пациентов с рецидивами в течение 18 месяцев после завершения курса терапии было достоверно ниже ($p = 0,003$) в группах, получавших суточные дозы системного изотретиноина 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Полученные данные демонстрируют, что более высокие суточные дозы системного изотретиноина (Сотрет) позволяют снизить количество рецидивов акне, что делает возможным рассматривать их в качестве оптимальных в случаях, когда особенно важно продление ремиссии. ■

Литература/References

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. 33 с. [Akne vul'garnye. Klinicheskie rekomendacii. (Acne vulgar. Clinical recommendations.) Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2020. 32 p. (In Russ.)] https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Akne%202020.docx (28 January 2023)
2. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
3. Самцов А.В. Изотретиноин — 40-летний опыт применения изотретиноина в лечении акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(2):58–63 [Samcov AV. Isotretinoin — 40 years of experience in the use of isotretinoin in the treatment of acne. *Vestnik dermatologii i ivenerologii.* 2020;96(2):58–63. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1135
4. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б., Полякова Н.В., Топычканова Е.П., Кашеева Я.В. Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт. *PMЖ.* 2015;9(23):1150–1155 [Kohan MM, Keniksfest JuV, Shajbakova JuB, Poljakova NV, Topychkanova EP, Kashheeva JaV. Efficacy and safety of acne therapy with systemic isotretinoin: evidence and clinical experience. *RMZh.* 2015;9(23):1150–1155. (In Russ.)]
5. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Львов А.Н., Корнят М.С., Бондаренко В.В. Эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина при лечении пациентов с тяжелыми формами акне в реальной клинической практике. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(3 2):185–194 [Potekaev NN, Zhukova OV, L'vov AN, Kornjat MS, Bondarenko VV. The efficacy and safety profile of systemic isotretinoin in the treatment of patients with severe acne in real clinical practice. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2021;20(3 2):185–194. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120032185
6. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина при терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(5):730–736 [Perlamutrov JuN, Ol'hovskaja KB. Clinical effectiveness and safety profile of systemic isotretinoin in acne therapy. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2020;19(5):730–736. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019051730
7. Коннов П.Е., Арсеньева А.А., Токарев Ю.А. Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(6):48–55 [Konnov PE, Arsen'eva AA, Tokarev JuA. Study of the psychoemotional status of patients with moderate and severe acne on the background of isotretinoin monotherapy (with the drug Sotret). *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(6):48–55. (In Russ.)] doi.org: 10.25208/vdv1189
8. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с. [Adaskevich VP. *Diagnosticheskie indeksy v dermatologii.* (Diagnostic indexes in dermatology.) Moscow: BINOM. Laboratorija znanij; 2014. 352 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9963-1856-8
9. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring — a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(1):48–52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x
10. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490–496. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80100-0
11. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129(3):297–301. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11850.x
12. Brazzell RK, Vane FM, Ehmann CW, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):695–702. doi: 10.1007/BF00542225

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Хисматулина И.М.; сбор и обработка материала — Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В.; написание текста — Хисматулина И.М.; редактирование — Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Irina M. Khismatulina; collection and processing of material — Irina M. Khismatulina, Elena V. Faizullina; text writing — Irina M. Khismatulina; editing — Irina M. Khismatulina, Elena V. Faizullina.

Информация об авторах

***Хисматулина Ирина Мансуровна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Толстого, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; eLibrary SPIN: 6331-4234; e-mail: xomenko-aa@mail.ru

Файзуллина Елена Владимировна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>; eLibrary SPIN: 7939-1532; e-mail: elenafs@mail.ru

Information about the authors

***Irina M. Khismatulina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 4 Tolstoy street, 420012 Kazan, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; eLibrary SPIN: 6331-4234; e-mail: xomenko-aa@mail.ru

Elena V. Faizullina — MD, Dr. Sci (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>; eLibrary SPIN: 7939-1532; e-mail: elenafs@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.02.2023

Принята к публикации: 29.08.2023

Опубликована онлайн: 04.10.2023

Submitted: 21.02.2023

Accepted: 29.08.2023

Published online: 04.10.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv13730>

Современное состояние оснащённости медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии

© Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю.* , Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Использование фототерапии для лечения дерматозов и лимфопрлиферативных заболеваний определяется Порядком оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и клиническими рекомендациями, одобренными Научно-практическим советом Минздрава России. Медицинское оборудование для фототерапии зарубежного производства занимает ключевую позицию в России, оснащённость им медицинских организаций составляет более 75%. Однако в условиях существующей действительности зарубежные компании не только повышают цены на экспорт медицинской техники, но и прекращают ее поставку и сервисное обслуживание на территории России, что может негативно сказаться на качестве оказания медицинской помощи.

Цель исследования. Оценить современное состояние технического обеспечения медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии дерматозов.

Методы. Сведения о наличии оборудования для фототерапии дерматозов и/или потребности в его приобретении, интенсивности использования имеющегося оборудования при различных нозологиях, а также проблемах, касающихся его сервисного обслуживания, полученные из 64 медицинских организаций дерматовенерологического профиля 62 субъектов Российской Федерации. Исходные данные, собранные в результате анкетирования, были структурированы, унифицированы и приведены к общему виду с использованием функционала программы Microsoft Excel. Дальнейшая обработка информации проводилась с использованием методов описательной статистики.

Результаты. Установлено, что 8 (12%) медицинских профильных организаций в настоящее время не оснащены фототерапевтическим оборудованием. В 56 медицинских организациях, использующих фототерапевтическое оборудование, доля медицинской техники зарубежного производства составляет 84%. Из 22 моделей медицинского оборудования только 12 (54%) включены в Государственный реестр медицинских изделий и имеют действующее регистрационное удостоверение. Для проведения локальной фототерапии в режиме средневолнового (УФБ) или длинноволнового (УФА) ультрафиолетового излучения предназначены 192 (75%) единицы оборудования медицинских организаций, и только 63 (25%) единицы представлены ультрафиолетовыми кабинками (57 кабин УФА (ПУВА) и УФБ-311 и 6 кабин УФА (ПУВА) и УФБ (СФТ)). Из 57 ультрафиолетовых кабин только 18 (32%) одновременно оснащены источниками излучения УФА и УФБ-311. Половина медицинских организаций дерматовенерологического профиля (50%) испытывают трудности с сервисным обслуживанием установленных аппаратов, 43 (67%) медицинские организации сообщили о потребности в оборудовании для проведения фототерапии дерматозов.

Заключение. В связи с нестабильностью логистики и санкциями на поставки медицинского оборудования на территорию страны актуальными являются разработка и регистрация изделия медицинского назначения для фототерапии дерматозов и Т-клеточных лимфом кожи и его дальнейшее производство на территории России.

Ключевые слова: фототерапия; УФА (ПУВА); УФБ-311

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания № 056-00002-23-00 ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2023–2025 гг.: Выполнение прикладных научных исследований «Разработка изделия медицинского назначения для фототерапии дерматозов и Т-клеточных лимфом кожи».

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Карамова А.Э. Современное состояние оснащённости медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):112–123. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13730>



Current state of equipment for phototherapy in institutions of dermatovenereologic profile

© Margarita R. Rakhmatulina, Elena Yu. Novoselova*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. The use of phototherapy for the treatment of dermatoses and lymphoproliferative disease is determined by the Procedure for rendering assistance in the field of "dermatovenereology" and clinical guidelines approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of Russia. Foreign-made medical equipment for phototherapy occupies a key position in Russia, the equipment of medical organizations with it is more than 75%. However, in the current reality, foreign companies not only raise prices for the export of medical equipment, but also stop its supply and service in Russia, which may adversely affect the quality of medical care.

Aims. To assess the current state of the technical support of medical organizations of the dermatovenereological profile with equipment for phototherapy of dermatoses.

Materials and methods. Information about the availability of equipment for phototherapy of dermatosis and/or the need to purchase it, the intensity of use of the available equipment for various nosologies, as well as problems related to its service, obtained from 64 medical organizations of the dermatovenereological profile in 62 constituent entities of the Russian Federation. The initial data collected as a result of the survey were structured, unified and brought to a general form using the functionality of the Microsoft Excel program. Further processing of information was carried out using descriptive statistics methods.

Results. 8 (12%) specialized medical organizations are currently not equipped with phototherapy equipment. In 56 medical organizations using phototherapy equipment, the share of foreign-made medical equipment is 84%. Of the 22 models of medical equipment, only 12 (54%) are included in the State Register of Medical Devices and have a valid registration certificate. 192 (75%) pieces of equipment of medical organizations are intended for local phototherapy in the medium-wave (UVB) or long-wave (UVA) ultraviolet radiation mode, and only 63 (25%) units are represented by ultraviolet cabins (57 UVA (PUVA) and UVB-311 cabins). and 6 UVA (PUVA) and UVB (SFT) booths). Out of 57 UV cabins, only 18 (32%) are simultaneously equipped with UVA and UVB-311 radiation sources. Half of the medical organizations of the dermatovenereological profile (50%) experience difficulties with servicing the installed devices, 43 (67%) medical organizations reported the need for equipment for phototherapy of dermatosis.

Conclusions. Due to the instability of logistics and sanctions for the supply of medical equipment to the country, the development and registration of a medical device for phototherapy of dermatosis and T-cell lymphomas of the skin, and its further production in Russia, is relevant.

Keywords: phototherapy; UVA (PUVA); UVB-311

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the manuscript was prepared and published as part of the state assignment No. 056-00002-23-00 for 2023–2025: Implementation of applied scientific research "Development of a medical device for phototherapy of dermatoses and T-cell skin lymphomas".

For citation: Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Karamova AE. Current state of equipment for phototherapy in institutions of dermatovenereologic profile. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):112–123.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13730>



Введение

Использование фототерапии для лечения дерматозов и лимфопролиферативных заболеваний определяется Порядком оказания помощи больным по профилю «дерматовенерология», предусматривающим оснащение медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», установками для проведения фототерапии [1]. В 2021 г. число кожно-венерологических диспансеров в Российской Федерации составило 118, центров специализированной медицинской помощи — 8, кабинетов — 3041, число дерматовенерологических отделений в многопрофильных медицинских организациях — 103 [2].

Лечение дерматозов с применением наружной терапии и фототерапии также предусмотрено утвержденной клинико-статистической группой ds06.005 и включает 27 нозологических форм. Методы фототерапии включены в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (Разделы I и II) [3].

Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, лечение с использованием различных методов фототерапии, в том числе ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии, рекомендуется при 5 нозологических единицах (псориаз, atopический дерматит, экзема, грибвидный микоз, синдром Сезари) [4–8]. В лечении некоторых дерматозов, а также наиболее частой формы Т-клеточных лимфом кожи — грибвидного микоза, можно использовать различные методы фототерапии — как ПУВА-, так и узкополосную фототерапию, что предполагает удобство применения установки, способной генерировать как УФА-, так и УФВ-излучение с максимумом эмиссии длины волны 311 нм. Зарегистрированными в государственном реестре медицинских изделий устройствами, позволяющими проводить как ПУВА-терапию, так и УФВ-311 терапию, являются ультрафиолетовые кабины UV 7002 K и UV 1000 KL производства компании Herbert Waldmann GmbH & Co. KG (Германия) [9].

Медицинское оборудование зарубежного производства занимает в России ключевую позицию, и оснащенность им медицинских организаций составляет более 75%. Однако в условиях существующей действительности зарубежные компании не только повышают цены на экспорт медицинской техники, но и прекращают ее поставку и сервисное обслуживание на территории России, что может негативно сказаться на качестве оказания медицинской помощи больным дерматозами, нуждающимся в проведении фототерапии [10, 11].

Цель исследования: оценить современное состояние технического обеспечения медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии дерматозов.

Методы

Проведен анализ сведений о наличии оборудования для фототерапии дерматозов и/или потребности в его приобретении, интенсивности использования имеющегося оборудования при различных нозологиях, а также о проблемах, касающихся его сервисного обслуживания, полученных из 64 медицинских организаций дерматовенерологического профиля 62 субъектов Российской Федерации. Исходные данные, собранные в результате анкетирования, были структурированы,

унифицированы и приведены к общему виду с использованием функционала программы Microsoft Excel. Дальнейшая обработка информации проводилась с использованием методов описательной статистики.

Результаты

Согласно анализу полученных данных, 8 (12%) из 64 опрошенных медицинских организаций дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации в настоящее время не оснащены оборудованием для проведения фототерапии дерматозов (кожно-венерологические диспансеры Белгородской, Костромской, Курганской и Тверской областей, Кабардино-Балкарской Республики, Республик Дагестан, Северная Осетия — Алания и Тыва), из них 6 учреждений проинформировали о необходимости в приобретении такового.

О наличии медицинского оборудования для проведения фототерапии дерматозов сообщили 56 (88%) медицинских профильных организаций, при этом установлено, что оснащенность им в субъектах значительно варьирует как по количественному составу (от 1 до 18 единиц в медицинской организации), так и по возможности терапевтического воздействия. На момент опроса в данных медицинских организациях было установлено 255 единиц медицинского фототерапевтического оборудования (табл. 1).

Из общего числа оборудования 214 (84%) фототерапевтических установок представлены медицинской техникой зарубежного, и 41 установка (16%) — российского производства. Большая часть используемого в медицинских организациях зарубежного оборудования (195 единиц; 76%) произведена в Германии на заводах: Herbert Waldmann GmbH & Co (118 единиц), Dr. K. Honle Medizintechnik GmbH (75 единиц) и Metek Medizin Technik Komponenten GmbH (2 единицы); также медицинские организации оснащены оборудованием для фототерапии производства США (Daavlin Distributing Company — 8 единиц; 3%), Италии (DEKA M.E.L.A. s.r.l. — 4 единицы; 2%) и Китая (Kernel Medical Equipment Co., Ltd — 3 единицы; 1%). В 2 кожно-венерологических диспансерах установлено оборудование для фототерапии производства Финляндии (3 единицы) и Республики Беларусь (1 единица), однако настоящая медицинская техника была приобретена достаточно давно и на сегодняшний день на территории Российской Федерации не зарегистрирована (рис. 1).

Как было указано ранее, более половины зарубежного медицинского фототерапевтического оборудования представлено установками производства Herbert Waldmann GmbH & Co. В настоящее время медицинские организации дерматовенерологического профиля укомплектованы 62 ультрафиолетовыми аппаратами данного производителя (UV 181 AL/BL — 19 единиц, UV 200 AL — 18 единиц, UV/PUVA 180 (200) — 16 единиц, UV 109 B — 9 единиц) и 56 ультрафиолетовыми кабинами данного производителя (UV 1000 KL — 35 единиц, UV 7001 K — 6 единиц, UV 7002 K — 15 единиц). Оборудование компании Daavlin Distributing Company также представлено ультрафиолетовыми кабинами (7 единиц 3 SERIES) и ультрафиолетовым аппаратом (1 единица DermaPal). Остальная медицинская техника для фототерапии зарубежного производства является ультрафиолетовыми аппаратами для локального воздействия: Dr. K. Honle Medizintechnik GmbH — Dermalight 1000 (34 аппарата), Dermalight 500 (16 аппаратов) и Dermalight

Таблица 1. Оснащенность медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для фототерапии
 Table 1. Equipment for phototherapy in institutions of dermatovenerologic profile

№ п/п	Медицинские организации дерматовенерологического профиля*	Имеющееся оборудование для фототерапии			Сложности с техническим обслуживанием оборудования, в том числе закупкой УФ-ламп	Потребность в новом оборудовании, ед.
		всего	из них:			
			УФ аппарат	УФ кабина		
1	ГБУЗ Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	5	4	1	да	—
2	БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	2	2	—	—	—
3	ОБУЗ «Ивановский областной кожно-венерологический диспансер»	1	—	1	—	—
4	ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	6	5	1	да	—
5	ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер»	4	3	1	да	—
6	ГАУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», Приморский край	3	1	2	да	—
7	БУЗ Республики Алтай «Кожно-венерологический диспансер»	1	1	—	—	—
8	ГБУЗ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский кожно-венерологический диспансер»	2	1	1	—	—
9	ГБУЗ Севастополя «Кожно-венерологический диспансер»	18	18	—	—	—
10	ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер»	7	5	2	да	—
11	ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	9	8	1	—	—
12	ОГБУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»	1	—	1	—	—
13	ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Ульяновская область	8	8	—	—	—
14	КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер», Алтайский край	1	—	1	—	1
15	ГБУЗ Амурской области «Амурский областной кожно-венерологический диспансер»	1	1	—	да	1
16	ГАУЗ Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер»	7	7	—	да	1
17	ГБУЗ Вологодской области «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»	6	5	1	—	1 (УФ кабина)
18	БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»	1	1	—	—	1
19	ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»	2	—	2	да	1 (УФ кабина)
20	Кожно-венерологический диспансер ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница»	7	5	2	—	1 (УФ кабина) 1 (УФ аппарат)
21	ГБУЗ «Ленинградский областной Центр специализированных видов медицинской помощи»	4	4	—	—	1 (УФ кабина)

Продолжение таблицы 1

№ п/п	Медицинские организации дерматовенерологического профиля*	Имеющееся оборудование для фототерапии			Сложности с техническим обслуживанием оборудования, в том числе закупкой УФ-ламп	Потребность в новом оборудовании, ед.
		всего	из них:			
			УФ аппарат	УФ кабина		
22	ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Липецкая область	3	3	—	—	1 (УФ аппарат)
23	ГОАУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи»	2	—	2	да	1
24	ОАУЗ «Новгородский областной кожно-венерологический диспансер»	2	2	—	да	1 (УФ аппарат)
25	БУЗ Орловской области «Орловский областной кожно-венерологический диспансер»	2	2	—	—	1 (УФ кабина)
26	ГБУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Башкортостан	1	—	1	—	1
27	ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Ингушетия	1	—	1	да	1 (УФ аппарат)
28	ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	10	8	2	да	1 (УФ кабина)
29	ГБУЗ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	4	3	1	да	1 (УФ аппарат)
30	ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	3	3	—	да	1 (УФ кабина)
31	БУ Чувашской Республики «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	1	1	—	—	1
32	ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»	4	3	1	да	1 (УФ кабина)
33	Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер»	6	4	2	да	1 (УФ кабина)
34	ГАУЗ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	1	—	1	да	1
35	КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер г. Хабаровска»	4	1	3	—	1
36	БУ ХМАО — Югры «Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер»	5	4	1	да	1 (УФ кабина) и 2 (УФ аппарат)
37	ГБУЗ Ярославской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	2	2	—	—	1
38	ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»	2	—	2	да	2
39	ГБУЗ Владимирской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	4	3	1	да	2
40	ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	1	1	—	—	2
41	ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	16	14	2	да	2 (УФ кабина) 15 (УФ аппарат)
42	БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер»	9	4	5	да	2 (УФ кабина)
43	ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»	4	2	2	да	2 (УФ кабина) и 3 (УФ аппарат)

Продолжение таблицы 1

№ п/п	Медицинские организации дерматовенерологического профиля*	Имеющееся оборудование для фототерапии			Сложности с техническим обслуживанием оборудования, в том числе закупкой УФ-ламп	Потребность в новом оборудовании, ед.
		всего	из них:			
			УФ аппарат	УФ кабина		
44	ГБУЗ Пермского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	8	7	1	да	2 (УФ аппарат)
45	ГБУЗ Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер»	1	1	—	да	2 (УФ кабина)
46	ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер»	2	—	2	да	2
47	ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	6	5	1	—	2 (УФ кабина)
48	ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края	11	10	1	да	3 (УФ кабина) и 6 (УФ аппарат)
49	КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1»	8	7	1	да	3 (УФ кабина) и 6 (УФ аппарат)
50	ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер»	4	—	4	да	3 (УФ кабина)
51	ГБУЗ «Тамбовский областной кожно-венерологический клинический диспансер»	1	1	—	да	3
52	БУ ХМАО — Югры «Нижневартовский кожно-венерологический диспансер»	2	—	2	—	3 (УФ аппарат)
53	ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	14	12	2	да	3 УФ кабина
54	ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер»	9	9	—	—	4 (УФ аппарат)
55	ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Иркутская область	2	—	2	да	6
56	ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге»	4	1	3	—	15 (УФ кабина)

* Примечание: медицинские организации располагаются в порядке увеличения потребности в оборудовании для фототерапии дерматозов.

* Note: medical organizations are arranged in order of increasing need for equipment for phototherapy of dermatoses.

80 (25 аппаратов); Metek Medizin Technik Komponenten GmbH — Metec-Sanni 2000 (2 аппарата), Kernel Medical Equipment Co., Ltd — Kernel KN-4006 (3 аппарата), DEKA M.E.L.A. s.r.l. — Excilite-m (4 эксимерных системы). Медицинское оборудование российского производства представлено в основном ультрафиолетовыми облучателями компании ООО «Хронос» Ультрамиг (32 единицы). Остальные 13 единиц оборудования производства России, Финляндии и Республики Беларусь являются облучателями/установками для проведения локальной фототерапии.

Из 22 моделей медицинского оборудования, которым оснащены медицинские организации дерматовенерологического профиля, только 12 (54%) моделей зарегистрированы в Государственном реестре медицинских изделий и имеют действующее регистрационное удостоверение: 5 моделей облучателей/установок

компании Herbert Waldmann GmbH & Co, 3 модели облучателей/установок компании Dr. K. Honle Medizintechnik GmbH, 1 модель аппарата компании ООО «Хронос» (Ультрамиг), 1 модель фототерапевтической установки компании ЗАО «Компания Александр+», 1 модель аппарата компании DEKA M.E.L.A. s.r.l. и 1 модель аппарата компании Kernel Medical Equipment Co., Ltd.

По данным Государственного реестра медицинских изделий, 5 (23%) моделей оборудования для фототерапии имеют свидетельства о регистрации с истекшим сроком: облучатели/установки компаний Herbert Waldmann GmbH & Co (UV 7001 K UV/PUVA 180 (200)), Metek Medizin Technik Komponenten GmbH (Metec-Sanni 2000) и Daavlin Distributing Company (3 SERIES, DermaPal). Остальные 5 (23%) моделей медицинского оборудования для фототерапии производства России, Республики Беларусь и Финляндии, установленные

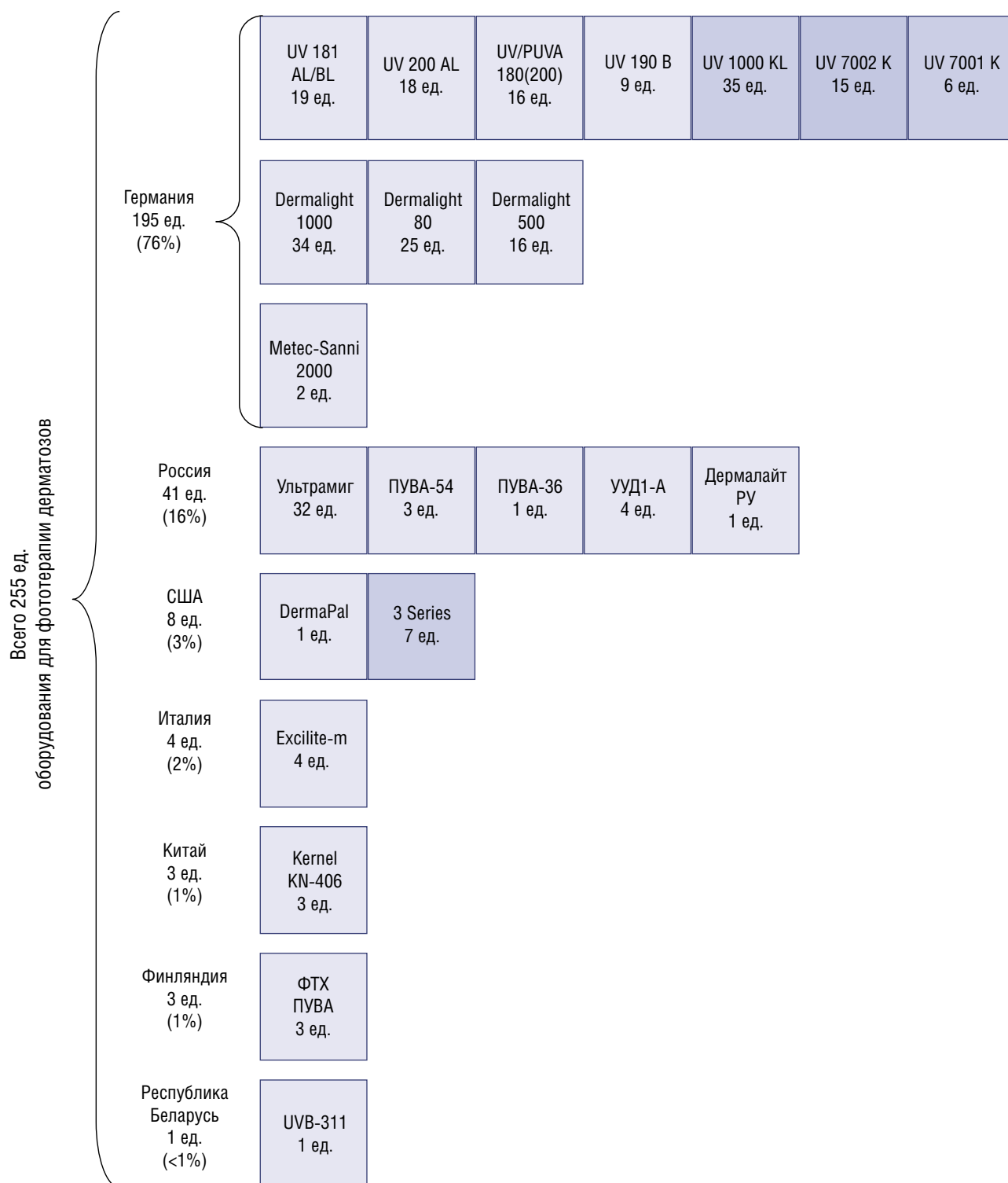


Рис. 1. Общее количество оборудования для фототерапии дерматозов, его модели и страна-изготовитель

Fig. 1. Total number of phototherapy equipment for dermatoses, its origin and models

в медицинских организациях дерматовенерологического профиля, не зарегистрированы в Государственном реестре медицинских изделий (возможно, в силу достаточно большого эксплуатационного срока): Дермалайт РУ, УУД1-А, UVB 311нм, ФТХ ПУВА и ПУВА-36 (рис. 2).

Из общего числа медицинского оборудования для проведения фототерапевтических процедур, которым оснащены медицинские организации, большая часть (75%) предназначена для проведения локальной фототерапии в режиме средневолнового (УФБ) или длинноволнового (УФА) ультрафиолетового излучения, и только 25% установок позволяют облучать весь кожный покров одновременно (кабины). Из всех ультрафиолетовых установок 57 кабин по необходимости могут быть оснащены источниками излучения УФА (ПУВА) и УФБ-311 и 6 кабин — источниками УФА (ПУВА) и УФБ (СФТ) (рис. 3).

Об оснащении ультрафиолетовыми кабинками для проведения фототерапии сообщили 38 медицинских профильных организаций, из них 35 кожно-венерологических диспансеров укомплектованы кабинками УФА (ПУВА) и УФБ-311 (UV 1000 KL, UV 7002 K компании Herbert Waldmann GmbH & Co и 3 SERIES компании Daavlin Distributing Company), и оснащенность ими в различных субъектах Российской Федерации варьирует от 1 до 5 единиц на 1 медицинскую организацию (табл. 2). Из 57 ультрафиолетовых кабин только 18 (32%) являются комбинированными (одновременно установлены лампы для проведения фототерапии УФА

(ПУВА) и УФБ-311), а 27 (47%) — оборудованы одним типом ультрафиолетовых ламп и работают в режиме УФА (ПУВА) или УФБ-311. Информация о комплектации 12 (21%) ультрафиолетовых кабин медицинскими организациями не предоставлена. Кабиной UV 7001 K (Herbert Waldmann GmbH & Co), по необходимости укомплектованной источниками излучения УФА (ПУВА) и УФБ (СФТ), оснащены медицинские организации дерматовенерологического профиля Астраханской, Челябинской и Мурманской областей, Республики Татарстан и ХМАО — Югры (г. Сургут).

Медицинские организации, оснащенные фототерапевтическим оборудованием, используют его для лечения псориаза (100%), атопического дерматита (91%), реже — экземы (62%), грибовидного микоза (29%) и синдрома Сезари (11%). Кроме того, методы фототерапии применяются при лечении таких заболеваний, как алопеция, витилиго, параспориоз, склеродермия, красный плоский лишай, кератодермии и пруритго.

Согласно представленной информации, 32 (50%) медицинские организации на сегодняшний день уже испытывают трудности с использованием оборудования зарубежного производства. Основные проблемы заключаются в оснащении оригинальными ультрафиолетовыми лампами и в техническом обслуживании оборудования (табл. 1).

О потребности в приобретении нового оборудования проинформировали 43 медицинские организации (67%), при этом число необходимого оборудования

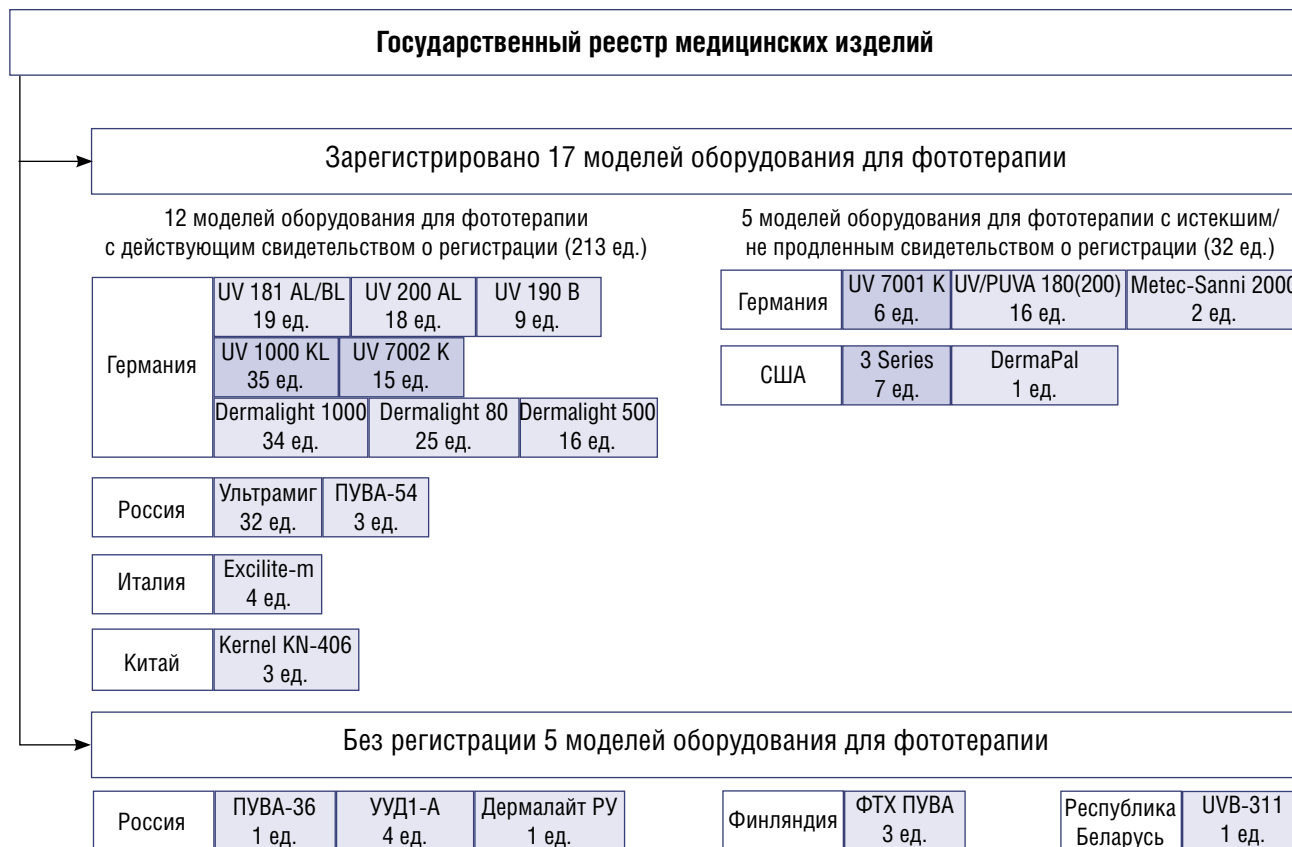


Рис. 2. Оборудование для фототерапии дерматозов, зарегистрированное и не зарегистрированное в Государственном реестре медицинских изделий
Fig. 2. The phototherapy equipment for dermatoses registered and unregistered in the State Register of Medical Devices

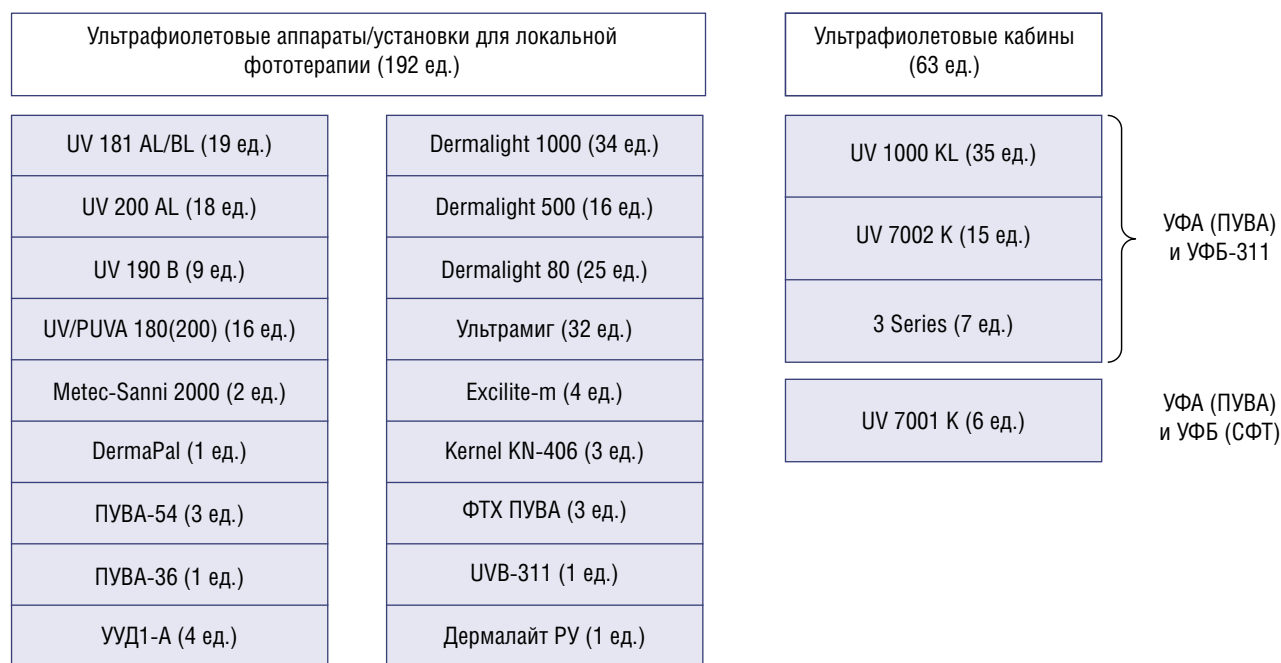


Рис. 3. Модели ультрафиолетовых аппаратов для проведения локальной фототерапии и ультрафиолетовых кабин

Fig. 3. Models of equipment for local phototherapy and ultraviolet cabins

Таблица 2. Оснащенность медицинских организаций дерматовенерологического профиля ультрафиолетовыми кабинетами УФА (ПУВА) и УФБ-311
Table 2. Ultraviolet cabins UVA (PUVA) and UVB-311 in institutions of dermatovenerologic profile

№ п/п	Медицинские организации дерматовенерологического профиля	UV 7002 K	UV 1000 KL	3 SERIES
1	КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер», Алтайский край	—	—	1
2	ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»	—	2	—
3	ГБУЗ Владимирской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
4	ГБУЗ Вологодской области «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
5	ОБУЗ «Ивановский областной кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
6	ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Иркутская область	1	1	—
7	ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»	—	2	—
8	ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	1	—	—
9	ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края	—	1	—
10	КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1»	—	1	—
11	Кожно-венерологический диспансер ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница»	1	1	—
12	ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер»	—	1	—

Продолжение таблицы 2

№ п/п	Медицинские организации дерматовенерологического профиля	UV 7002 K	UV 1000 KL	3 SERIES
13	ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	—	2	—
14	БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер»	4	1	—
15	ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»	2	—	—
16	ГБУЗ Пермского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
17	ГАУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», Приморский край	—	1	1
18	ГБУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Башкортостан	—	1	—
19	ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Республика Ингушетия	—	—	1
20	ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	1	1	—
21	ГБУЗ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
22	ГБУЗ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
23	ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге»	1	1	—
24	ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
25	ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер»	1	3	—
26	Санкт-Петербургский ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер»	—	1	1
27	ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер»	—	2	—
28	ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер»	1	1	—
29	ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
30	ОГБУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»	1	—	—
31	ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	—	1	—
32	ГАУЗ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	—	—	1
33	КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер г. Хабаровска»	—	3	—
34	БУ ХМАО — Югры «Нижневартовский кожно-венерологический диспансер»	—	—	2
35	ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	1	—	—

варьировало от 1 до 17 единиц. Для 13 (21%) кожно-венерологических диспансеров в настоящее время приобретение медицинского оборудования для фототерапии не является актуальным, однако обращает на себя внимание, что ряд из них укомплектованы только медицинскими установками для проведения локальной фототерапии (табл. 1).

Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о недостаточной оснащённости кабинетами для фототера-

пии медицинских организаций дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации. Из 56 медицинских профильных учреждений, которые укомплектованы фототерапевтическим оборудованием, 18 (32%) не оснащены кабинетами для фототерапии дерматозов, из них 4 (7%) медицинские организации проинформировали об отсутствии необходимости пополнения своей материально-технической базы ультрафиолетовыми кабинетами, что противоречит Порядку оказания медицинской помощи больным по профилю «дерматовенерология». В 35 (55%) медицинских

организациях установлены ультрафиолетовые кабины УФА (ПУВА) и УФБ-311 только зарубежного производства, что в настоящее время влечет за собой риски отсутствия сервисного обслуживания аппаратуры и поставки необходимых комплектующих. Решить задачу оснащения медицинских организаций дерматовенерологического профиля современным высокотехно-

логичным оборудованием в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи, повысить качество оказания медицинской помощи больным дерматозами в соответствии с клиническими рекомендациями позволит создание современного отечественного медицинского изделия — кабины для комбинированной фототерапии больных дерматозами. ■

Литература/References

1. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н [Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi naseleniju po profilju "dermatovenerologija": Prikaz Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii ot 15 nojabrja 2012 g. № 924n. (On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the profile "dermatovenerology": Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 924n dated November 15, 2012. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). <https://minzdrav.gov.ru/documents/9101-poryadok-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-po-profilju-dermatovenerologiya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohranenija-rossijskoj-federatsii-ot-15-noyabrja-2012-g-924n>
2. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Кубанов А.А., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2022. 213 с. [Kotova EG, Kobjakova OS, Kubanov AA, et al. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabelevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2021 godu: statisticheskie materialy. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2021: statistical materials.) Moscow: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravoohranenija; 2022. 213 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-94116-101-0
3. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов: Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. № 2497 [O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi na 2023 god i na planovyj period 2024 i 2025 godov: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 29 dekabrja 2022 g. № 2497. (On the Program of State Guarantees of Free Provision of medical care to Citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025: Decree of the Government of the Russian Federation No. 2497 of December 29, 2022.) (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). <https://base.garant.ru/406065459>
4. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Пritуло О.А., и др. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2023. [Kubanov AA, Karamova AJe, Pritulo OA, et al. Psoriasis. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. (Psoriasis. Federal clinical guidelines.) Moscow, 2023. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2
5. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Атопический дерматит. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021 [Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov RM, et al. Atopicheskiy dermatit. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. (Atopic dermatitis. Federal clinical guidelines.) Moscow, 2021. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2
6. Кубанов А.А., Хардикова С.А., Заславский Д.В., и др. Экзема. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. [Kubanov AA, Hardikova SA, Zaslavskij DV, et al. Jekzema. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. (Eczema. Federal clinical guidelines.) Moscow, 2021. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2
7. Кубанов А.А., Поддубная И.В., Белоусова И.Э., и др. Грибовидный микоз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2023. [Kubanov AA, Poddubnaja IV, Belousova IJe, et al. Gribovidnyj mikoz. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. (Mycosis fungoides. Federal clinical guidelines.) Moscow, 2023. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_2
8. Кубанов А.А., Поддубная И.В., Белоусова И.Э., и др. Синдром Сезари. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. [Kubanov AA, Poddubnaja IV, Belousova IJe, et al. Sindrom Sezari. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. (Sezary syndrome. Federal clinical guidelines.) Moscow, 2020. (In Russ.)) (Accessed June 28, 2023). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/575_1
9. Государственный Реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий [Gosudarstvennyj Reestr medicinskih izdelij i organizacij (individual'nyh predprinimatelej), osushhestvlyajushih proizvodstvo i izgotovlenie medicinskih izdelij. (State Register of medical Devices and organizations (individual entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices.) (In Russ.)) (Accessed April 11, 2023). <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>
10. Миклашова Е.В. Сравнительный анализ состояния и развития рынков торговли медицинским оборудованием в России и за рубежом. Современные научные исследования и инновации. 2015;(7, ч. 2):120–125 [Miklashova EV. Comparative analysis of the state and development of the market is based in Russia and abroad. Modern scientific research and innovation. 2015;7(2). (In Russ.)]
11. Дятлова М.И. Перспективы и тенденции мирового рынка медицинских изделий, уровень конкурентоспособности медицинских изделий российского производства. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экономика. 2018;26(2):297–305 [Djatlova MI. Perspectives and world market trends of medical products, Russian manufacturing competitiveness level of medical products. Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Jekonomika. 2018;26(2):297–305. (In Russ.)] doi: 10.22363/2313-2329-2018-26-2-297-305

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн исследования — М.Р. Рахматулина, обработка и анализ данных, интерпретация результатов — Е.Ю. Новоселова, написание текста — М.Р. Рахматулина, Е.Ю. Новоселова, А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Margarita R. Rakhmatulina, collection and processing of material — Elena Yu. Novoselova, text writing — Margarita R. Rakhmatulina, Elena Yu. Novoselova, Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

***Новоселова Елена Юрьевна** — врач-методист; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Elena Yu. Novoselova** — Methodologist; address: bld. 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 05.07.2023

Принята к публикации: 31.08.2023

Опубликована онлайн: 04.09.2023

Submitted: 05.07.2023

Accepted: 31.08.2023

Published online: 04.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv11879>

Современные представления об этиопатогенезе и подходах к терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

© Рахматулина М.Р.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Вульвовагинальный кандидоз является широко распространенной инфекцией, вызываемой грибами рода *Candida*. Заболевание поражает 75–80% женщин репродуктивного возраста по крайней мере один раз в течение жизни, а 9–20% из них свидетельствуют о наличии трех и более эпизодов заболевания в течение года, что классифицируется как рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК). До настоящего времени вопрос о причинах формирования рецидивирующих форм заболевания окончательно не решен, так как РВВК наблюдается и у женщин, не имеющих известных факторов риска. В связи с тем, что около 20–30% пациенток с РВВК являются здоровыми женщинами без предрасполагающих к его развитию факторов, ключевую роль в патогенезе идиопатического РВВК могут играть межиндивидуальные различия, такие как генетическая предрасположенность и этническая принадлежность, иммунные нарушения, а также видовое разнообразие грибов *Candida* и их антимикотическая резистентность.

В обзоре литературы приведены основные этиопатогенетические механизмы развития заболевания, оценена роль иммунных и генетических факторов предрасположенности к развитию рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, проанализированы изменения видовой структуры возбудителя за последние годы. Изложены современные подходы к терапии заболевания с учетом показателей антимикотической резистентности и проведен анализ схем терапии РВВК согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям. Рассмотрены возможности применения сертаконазола в терапии заболевания, приведены результаты исследований его эффективности и безопасности у пациенток с вульвовагинальным кандидозом.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз; *Candida*; сертаконазол

Конфликт интересов: автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании «Эгис».

Для цитирования: Рахматулина М.Р. Современные представления об этиопатогенезе и подходах к терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):124–135. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11879>



Modern concepts of etiopathogenesis and approaches to the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

© Margarita R. Rakhmatulina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Vulvovaginal candidiasis is a widespread infection caused by *Candida*. The disease affects 75–80% of women of reproductive age at least once during their lifetime, and 9–20% of them indicate the presence of three or more episodes of the disease during the year, which is classified as recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). To date, the question of the causes of the formation of recurrent forms of the disease has not been definitively resolved, since RVVC is also observed in women who do not have known risk factors. Due to the fact that about 20–30% of patients with RVVC are healthy women without factors predisposing to its development, interindividual differences such as genetic predisposition and ethnicity, immune disorders, as well as the species diversity of *Candida* fungi and their antimycotic resistance may play a key role in the pathogenesis of idiopathic RVVC.

In the literature review, the main etiopathogenetic mechanisms of the disease development are presented, the role of immune and genetic factors of predisposition to the development of recurrent vulvovaginal candidiasis is evaluated, changes in the species structure of the pathogen in recent years are analyzed. Modern approaches to the treatment of the disease are described, taking into account the indicators of antimycotic resistance, and the analysis of RVVC therapy regimens according to domestic and foreign clinical recommendations is carried out. The possibilities of using sertaconazole in the treatment of the disease are considered, the results of studies of its efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis are presented.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis; *Candida*; sertaconazole

Conflict of interest: the author declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the article was published with the support of Egis.

For citation: Rakhmatulina MR. Modern concepts of etiopathogenesis and approaches to the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):124–135. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11879>



■ Актуальность проблемы

Вульвовагинальный кандидоз является широко распространенной инфекцией, вызываемой грибами рода *Candida*, главным образом — *Candida albicans*. Среди вагинальных инфекций кандидозное поражение вульвы и влагалища занимает второе по распространенности место после бактериального вагиноза. Заболевание регистрируется у 75–80% женщин репродуктивного возраста, а 9–20% из них свидетельствуют о наличии трех и более эпизодов заболевания в течение года, что определяется как рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВБК) [1–4]. Большинство женщин сообщают о средней продолжительности РВБК в течение 1–2 лет, но у некоторых длительность заболевания составляет 4–5 лет и более [3].

По данным эпидемиологических исследований, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз регистрируется у миллионов женщин по всему миру независимо от возраста и социального статуса и оказывает неблагоприятное влияние на качество их жизни, психическое здоровье и сексуальную активность. В дополнение к дискомфорту, связанному с симптомами заболевания, женщины с РВБК сообщают о высоком уровне стресса, снижении самооценки и уверенности в себе, страдают от депрессии и тревоги в отношении социальных взаимодействий [2, 5–10].

В работе DW Denning и соавт. (2018) были проанализированы эпидемиологические исследования, проведенные за тридцатилетний период в пяти западноевропейских странах и США. Авторы установили, что в глобальном масштабе РВБК ежегодно поражает около 138 млн женщин, его общемировая распространенность оценивается в 3871 случай на 100 000 женщин с наиболее высоким риском возникновения в возрасте от 25 до 35 лет. В настоящее время в странах с высоким уровнем дохода экономическое бремя потери производительности в результате данного заболевания может достигать 14,39 млрд долларов в год. По прогнозам экспертов, распространенность заболевания к 2030 г. увеличится до 158 млн случаев, что окажет еще более существенное влияние на экономические аспекты [2]. В исследовании F Blostein и соавт. (2017) на основании результатов интернет-опроса 7345 женщин в семи странах мира, проведенного Ipsos Health (<https://www.ipsos.com/en>), была оценена распространенность рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза. Согласно полученным данным, РВБК регистрируется к 50-летнему возрасту в среднем у 39% женщин (вариабельность частоты в зависимости от страны составляла от 23 до 49%). В целом, как указывают авторы, оценка частоты выявляемости и распространенности РВБК является сложной задачей: большая часть случаев заболевания диагностируется женщинами самостоятельно и лечится эмпирически, чему способствует доступность безрецептурных эффективных антимикотических лекарственных препаратов, однако актуальность проблемы распространения РВБК и разработки эффективных методов терапии заболевания является бесспорной [11].

■ Современные представления об этиопатогенезе рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз является многофакторным заболеванием, в этиопатогенезе которого имеют значение дисбиоз вагиналь-

ной микрофлоры, влияние различных экзогенных и эндогенных факторов риска, иммунные и генетические нарушения, а также видовая структура возбудителя и его чувствительность к антимикотическим препаратам.

Несмотря на то что в норме микробиом влагалища населен в основном бактериальными сообществами, в большинстве своем представленными родом *Lactobacillus* (*L. iners* и *L. crispatus*), грибы рода *Candida* нередко наблюдаются у здоровых женщин, являясь вагинальными комменсалами, мигрирующими из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, и эта колонизация может оставаться сбалансированной и бессимптомной в течение многих лет [12, 13]. Лактобациллярная микрофлора способствует здоровому микробиому влагалища как путем подкисления окружающей среды за счет анаэробного метаболизма гликогена до D-молочной кислоты, так и в результате выработки перекиси водорода, чья антимикробная активность, вероятно, подавляет активность и инвазию *Candida* [14, 15]. При качественном или количественном изменении в сообществе лактобацилл, например, при состояниях, характеризующихся гиперэстрогенией (вследствие заместительной гормональной терапии, беременности, гормонпродуцирующих опухолей и др.), баланс микробиома может нарушаться, приводя к повышенной адгезии *Candida* к эпителию слизистой оболочки и аномальной колонизации дрожжеподобных грибов. Гормональный дисбаланс, обусловленный гиперэстрогенией, кроме прямого стимулирующего действия эстрогенов на рост грибов, способствует увеличению содержания гликогена в эпителиоцитах, сдвигу pH вагинальной среды, повышению avidности эпителия к грибам, что способствует их лучшей адгезии, и угнетению механизмов иммунной защиты. Вследствие глубокого проникновения гриба в клетки многослойного эпителия и образования фагосом, в которых морфологически неизмененные *Candida* могут длительное время существовать и даже размножаться, возможно рецидивирующее течение заболевания [16–18].

Долгие годы считалось, что РВБК является особым вариантом течения хронической формы инфекционного процесса на фоне присутствия экзогенных и эндогенных триггеров. Было доказано, что широкий спектр таких предрасполагающих факторов, как сахарный диабет 2-го типа, состояние иммуносупрессии, длительный и нерациональный прием антимикробных препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, использование контрацептивов и внутриматочных спиралей, а также поведенческие особенности (вагинальные спринцевания, ношение синтетического белья и др.) способствуют возникновению РВБК [19–21]. Однако до настоящего времени вопрос о причинах формирования заболевания окончательно не решен, так как рецидивирующие формы вульвовагинального кандидоза встречаются и у женщин, не имеющих известных факторов риска [22]. В связи с тем, что около 20–30% пациенток с РВБК являются здоровыми женщинами без предрасполагающих к обострению инфекционного процесса факторов, учеными было высказано предположение, что ключевую роль в патогенезе идиопатического РВБК могут играть межиндивидуальные различия, такие как генетическая предрасположенность,

врожденные нарушения иммунной реактивности и этническая принадлежность [19, 23].

Ряд исследователей ведущее значение в развитии рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза придают именно локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, и генетическим факторам предрасположенности к развитию РВБК [22–24]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании факторов риска, особенно генетических, определяющих восприимчивость к РВБК, а также в оценке значения нормальных защитных иммунных механизмов влагалища и их отклонений при заболевании [3]. Долгое время РВБК считался результатом неадекватной защиты организма от колонизации *Candida*, как в случае первичных иммунодефицитов, связанных с персистирующими грибковыми инфекциями. Однако исследования последних десятилетий привели к появлению новой гипотезы, которая указывает на чрезмерную локальную реакцию иммунной системы слизистых оболочек, а не на дефектную реакцию хозяина на колонизацию *Candida*. Было высказано предположение, что строго регулируемое иммунными механизмами взаимодействие гриба — «хозяина» — микробиоты может играть защитную роль против рецидивирующих кандидозных инфекций [20].

Молекулярно-генетическими исследованиями, проведенными с 2003 по 2012 г., был выявлен целый ряд полиморфных и патологических генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности звеньев активации иммунной системы. Комплекс этих генетических нарушений в целом соответствует термину «предрасположенность к грибковым инфекциям». Известно, что при возникновении кандидозного инфекционного процесса молекулярные паттерны *Candida* распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR) на клетках врожденного иммунитета, вызывая внутриклеточные сигналы от эпителиальных клеток влагалища. Эти сигналы стимулируют провоспалительный цитокиновый ответ, который привлекает иммунные клетки, такие как фагоциты и Т-клетки, для уничтожения возбудителя. Ученым удалось установить у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом 9 генетических мутаций, включая полиморфизмы в TLR2 и маннозосвязывающем лектине 2 (MBL2), которые могут повышать восприимчивость к кандидозной инфекции. У женщин с РВБК также может наблюдаться генетически обусловленная гипервоспалительная реакция на колонизацию и инвазию *Candida*. В ряде исследований было показано, что носительство однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в кодоне 54-го экзона 1-го гена MBL2 не только чаще встречается у пациенток с рецидивирующими формами заболевания, чем у здоровых женщин, но и коррелирует с определенными этническими группами [25–29]. Также было установлено, что каждому патологическому или полиморфному гену соответствует определенный иммунологический фенотип. Например, полиморфизму гена *dectin-1* соответствует фенотип со сниженным уровнем IL1 β и Th17 — это состояние способствует кандидозной колонизации слизистых оболочек [30], а полиморфизму гена IL4 — фенотип со сниженным уровнем этого интерлейкина, а также активности NO-синтазы и MBL2 — это состо-

яние, как и вообще патология лектинов, может способствовать рецидивирующему течению вагинального кандидоза [31].

Немаловажным фактором риска возникновения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза является видовая неоднородность грибов рода *Candida*. В последние годы все больше исследователей обращают внимание на изменение этиологического спектра урогенитального кандидоза, а именно — на снижение в его структуре удельной доли *Candida albicans*. Известно, что *non-albicans* виды *Candida* с большей вероятностью способствуют развитию рецидивирующих форм инфекции [32, 33], в том числе из-за их устойчивости к препаратам азолового ряда [21]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 2001–2008 гг. в США, Европе и Австралии, *C. albicans* в качестве основного вида при вульвовагинальном кандидозе была определена у 75–90% обследованных лиц, в 10–20% случаев заболевание было обусловлено *C. glabrata*, реже выявлялись — *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. africana* [34–38]. При этом в Тунисе, Нигерии, странах Ближнего Востока и Азии в этот же период времени *C. glabrata* выделялась у 30–50% обследованных [33, 39]. В более позднем зарубежном исследовании *C. albicans* выявлялась лишь у 71% женщин с вульвовагинальным кандидозом, *C. glabrata* — у 15%, *C. dubliniensis* — у 6%, *C. parapsilosis* — у 3% обследованных, у остальных пациенток идентифицировали *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [40]. В российской популяции мы также наблюдаем изменение видовой структуры возбудителя: при анализе 1927 изолятов грибов рода *Candida*, выделенных в 2010–2020 гг., были установлены снижение удельной доли *C. albicans* в общей структуре грибов рода *Candida* (с 90,2% в 2010 г. до 66,7% в 2020 г.) и выраженная тенденция к увеличению частоты выявляемости *non-albicans* штаммов *Candida*: *C. glabrata* — с 6,5 до 16,7%, *C. krusei* — с 2,2 до 7,4%, *C. parapsilosis* — с 0 до 4,6%, *C. tropicalis* — с 1,1 до 2,8%, *C. kefyr* — с 0 до 1,8% [41].

Изменение видовой структуры, безусловно, оказывает влияние на показатели устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Исследователи всего мира обращают внимание на возросшую устойчивость инфекционных агентов к традиционно применяемым и новейшим антимикотическим препаратам. Согласно сообщению ВОЗ Antimicrobial resistance: global report on surveillance (2014), клинический эффект противогрибковой терапии различается в зависимости от вида *Candida*, при этом в ряде стран данные современных исследований демонстрируют заметный сдвиг среди возбудителей кандидозной инфекции в сторону видов *Candida*, обладающих повышенной устойчивостью к азолам, в частности, флуконазолу — препарату выбора для терапии кандидозной инфекции во многих странах, а также к недавно введенным в клиническую практику противогрибковым препаратам — эхинокандинам. Во всем мире именно азолы чаще всего используются для лечения кандидозных инфекций, но некоторые виды *Candida* по своей природе менее чувствительны к азолам, а у некоторых резистентность развивается в результате проведения длительной антимикотической терапии. Хотя для лечения многих устойчивых к азолам

кандидозных инфекций можно применять препараты других классов, но значительная стоимость, токсичность и отсутствие возможности перорального приема могут создавать препятствия для их использования. Также эксперты высказывают озабоченность в отношении эффективности глобального мониторинга уровня антимикотической резистентности в связи с тем, что стандартная схема программ эпидемиологического надзора заключается в сборе первого изолята при каждом эпизоде инфекции и, как правило, перед началом лечения. В случае кандидозной инфекции практически отсутствует возможность выявлять изоляты, у которых развилась резистентность после воздействия противогрибковых препаратов. По этим причинам устойчивость может быть выше, чем в настоящее время обнаруживается или сообщается [42]. Учитывая доступность безрецептурной противогрибковой терапии, некоторые штаммы *Candida*, которые ранее были чувствительны к традиционно применяемым препаратам, демонстрируют высокие показатели резистентности, и женщины, инфицированные устойчивыми штаммами, не достигают ремиссии симптомов из-за ограниченного числа вариантов лечения, эффективных против азолрезистентных видов *Candida* [43–45].

В российском исследовании также было продемонстрировано изменение показателей чувствительности грибов рода *Candida* за последнее десятилетие. Было установлено, что в период с 2010 по 2020 г. уровень чувствительности *C. albicans* к флуконазолу снизился со 100 до 73,6%, а к миконазолу — с 98,8 до 79,2%. Также наблюдалось снижение показателей чувствительности к данным препаратам у *non-albicans* штаммов *Candida*: *C. glabrata* — со 100% в 2010 г. до 77,7% в 2020 г., *C. parapsilosis* — со 100 до 60% и *C. tropicalis* — со 100 до 66,7% соответственно. Наиболее высокий уровень резистентности *Candida* был установлен к итраконазолу: за исследуемый период количество нечувствительных изолятов *C. albicans* возросло с 14,5 до 52,8%, *C. krusei* — с 0 до 37,5%, *C. parapsilosis* — с 0 до 60,0%, а средние показатели чувствительности выделенных изолятов *C. glabrata* и *C. krusei* находились в пределах от 35,0 до 73,1% [41].

Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям

Согласно современной классификации, антимикотические препараты подразделяются на пять классов: азолы, полиены, аллиламины, эхинокандины и другие, например, гризеофульвин и флуцитозин. В терапии РВБК могут применяться как системные (пероральные), так и местнодействующие лекарственные средства, и наиболее часто рекомендуемые противогрибковыми препаратами для лечения вульвовагинального кандидоза являются азолы (имидазолы — кетоконазол, миконазол, клотримазол, эконазол, сертаконазол; триазолы — флуконазол и итраконазол) и полиеновые антибиотики (нистатин, натамицин). Механизм действия лекарственных средств из группы азолов заключается в ингибировании грибковых ферментов цитохрома P450–Erg11p или цитохрома P51p путем подавления 14α-деметилирования ланостерина в биосинтезе эргостерола,

а полиенов — в связывании с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушении ее целостности, потере клеточных макромолекул и ионов и лизисе клетки [46, 47].

В ряде систематических обзоров было показано, что пероральное и интравагинальное (местное) лечение одинаково эффективно у женщин с вульвовагинальным кандидозом, но пациентки в целом предпочитают пероральный прием лекарственных препаратов (флуконазола) как наиболее удобный, в том числе в связи с возможностью однократного применения при острых формах заболевания [48–50]. Также в исследованиях было установлено отсутствие достоверных различий в эффективности не только между системным и местным лечением, но и между разными схемами и продолжительностью терапии, указанными в основных клинических рекомендациях [51]. Вместе с тем авторы обращают внимание на более частую регистрацию побочных эффектов при применении системных антимикотических препаратов [52].

Согласно большинству клинических рекомендаций, основным принципом терапии РВБК является двухэтапность, когда первоначально с целью подавления симптомов заболевания применяются высокие дозы пероральных или местнодействующих антимикотических препаратов (в течение 1–2 недель), а затем следует длительное регулярное (еженедельное или ежемесячное) лечение для поддержания клинической ремиссии. Долгосрочная терапия направлена на предотвращение повышенного риска повторной колонизации и перехода заболевания в симптоматическое состояние. Однако несмотря на то, что такая терапия позволяет уменьшить частоту рецидивов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, она редко приводит к полному излечению, а скорее направлена на подавление симптомов и эффективна именно для контроля течения заболевания [51, 53, 54].

Американское общество инфекционных заболеваний, Центр США по контролю и профилактике заболеваний, Американский колледж акушеров и гинекологов, а также группа экспертов, возглавляемая JD Sobel, опубликовали рекомендации по лечению РВБК, в которых представлены схемы терапии, в том числе в зависимости от видов грибов рода *Candida*, вызвавших заболевание (табл. 1) [3, 10, 53, 55].

По мнению экспертов Центра США по контролю и профилактике заболеваний, большинство эпизодов РВБК, вызванных *C. albicans*, хорошо поддаются системной или местной терапии азолами. Однако для достижения клинического и микологического эффекта требуется более длительная начальная терапия, чем при острых формах заболевания (например, 7–14 дней применения местнодействующей терапии или пероральный прием флуконазола в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг трехкратно (в 1-й, 4-й и 7-й дни лечения)). До перехода на поддерживающую терапию авторы рекомендуют достичь микологической ремиссии, после чего применять флуконазол (в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг) еженедельно в течение 6 месяцев. При невозможности проведения пероральной терапии рекомендуется рассмотреть возможность периодического местного лечения [10].

Таблица 1. Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям
 Table 1. Therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis according to Russian and foreign clinical guidelines

Заболевание	Схемы терапии	Разработчик рекомендаций
РВВК, вызванный чувствительными к азолам видами <i>Candida</i> (кроме <i>C. glabrata</i> и <i>C. krusei</i>)	1-й этап (начальная терапия): по схемам лечения острых форм вульвовагинального кандидоза 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): — клотримазол 500 мг интравагинально еженедельно или — клотримазол 200 мг интравагинально 2 раза в неделю или — флуконазол 150 мг перорально еженедельно 1-й этап (начальная терапия): — местнодействующий антимикотический препарат в течение 7–14 дней или — флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально трехкратно каждые три дня 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): — флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально еженедельно или — местнодействующий антимикотический препарат (периодическое применение)	Американский колледж акушеров и гинекологов (2020) Центр США по контролю и профилактике заболеваний (2021)
	1-й этап (начальная терапия в течение 10–14 дней): — местнодействующий антимикотический препарат или — флуконазол 150 мг перорально 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): флуконазол 150 мг перорально еженедельно	Pappas PG, et al. (Американское общество инфекционных заболеваний, 2016)
РВВК, вызванный резистентными к азолам видами <i>Candida</i>	1-й этап (начальная терапия в течение 14 дней): — вагинальные свечи или капсулы с борной кислотой 600 мг ежедневно или — вагинальные суппозитории с нистатином 100 000 ЕД ежедневно или — вагинальный крем/суппозитории с амфотерицином В 5–10% ежедневно на ночь или — вагинальный крем с флуцитозином 5 г ежедневно на ночь или — комбинация местнодействующих препаратов амфотерицина В и флуцитозина 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): рекомендуется рассмотреть прием нистатина	Sobel JD. (2015) и Американский колледж акушеров и гинекологов (2020)
РВВК, вызванный <i>C. glabrata</i>	1-й этап (начальная терапия в течение 14 дней): — вагинальные свечи или капсулы с борной кислотой 600 мг ежедневно или — суппозитории с нистатином 100 000 ЕД ежедневно 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): рекомендуется рассмотреть прием нистатина	Sobel JD. (2015)
РВВК, вызванный <i>C. krusei</i>	Любая из вышеперечисленных схем лечения, за исключением флуконазола	Sobel JD. (2015)
РВВК	1-й этап (начальная терапия): флуконазол 150–200 мг перорально ежедневно в течение 3 дней 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально еженедельно	Международный союз по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, ВОЗ

Заболевание	Схемы терапии	Разработчик рекомендаций
РВБК, вызванный чувствительными к азолам видами <i>Candida</i>	1-й этап (начальная терапия): — местнодействующий препарат группы азолов курсом до 14 дней или — флуконазол 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 часа 2-й этап (поддерживающая терапия 1 раз в неделю в течение 6 месяцев): — натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю или — клотримазол вагинальная таблетка 500 мг или — флуконазол 150 мг перорально	Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов (2016)
РВБК, вызванный <i>Candida non-albicans</i>	1-й этап (начальная терапия): натамицин 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6–12 дней 2-й этап (поддерживающая терапия 1 раз в неделю в течение 6 месяцев): натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю	Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов (2016)

В Европейских клинических рекомендациях для терапии РВБК также предусматривается начальный интенсивный режим приема флуконазола в дозе 150–200 мг ежедневно в течение 3 дней для достижения микологической ремиссии. Поддерживающая терапия также рекомендуется с применением флуконазола в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг еженедельно в течение 6 месяцев или в дозе 200 мг еженедельно в течение 2 месяцев, затем по 200 мг раз в две недели в течение 4 месяцев и по 200 мг ежемесячно в течение 6 месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и эффективности проводимой терапии [56–58]. В качестве альтернативного режима терапии авторами рекомендаций предлагается применение местнодействующих антимикотических препаратов.

Обращает на себя внимание, что в рекомендации CDC и Европейских рекомендациях в качестве препарата выбора для терапии РВБК включен только флуконазол. Однако результаты исследования Matheson и соавт. (2017), целью которого являлось сравнение содержания действующих руководств, касающихся РВБК и размещенных в базах MEDLINE, SCOPUS и Кокрейновской библиотеке, свидетельствуют о том, что предложенный большинством рекомендаций режим лечения (флуконазол еженедельно в течение шести месяцев) эффективен лишь у 42,9% пациентов [59]. Кроме того, длительное применение флуконазола сопряжено с риском появления устойчивых штаммов [45, 60]. В связи с этим группа экспертов, возглавляемая Sobel JD., включила в рекомендуемые схемы лечения РВБК поддерживающую терапию вагинальными суппозиториями или капсулами с борной кислотой и нистатином, вагинальный крем или суппозитории с амфотерицином В и флуцитозином, а также разработала отдельные рекомендации для лечения рецидивирующих форм заболевания, вызванных *Candida non-albicans* [3].

Лечение РВБК, вызванного *non-albicans* видами *Candida*, может быть достаточно сложным. Неудачи

терапии с применением стандартных схем являются распространенным явлением, поскольку некоторые штаммы *non-albicans Candida* по своей природе являются устойчивыми к препаратам класса азолов, а многие приобрели гены резистентности или обладают низкой чувствительностью к обычно используемым антимикотическим препаратам [19, 61]. В этих случаях учеными предлагается проведение терапии вагинальными свечами с борной кислотой или нистатином, а также использование флуцитозина для местного применения [3, 55], но при назначении для терапии вульвовагинального кандидоза комбинированных препаратов, содержащих нистатин в дозе 100 000 ЕД, следует помнить о необходимости соблюдения достаточной длительности применения (не менее 14 дней) для достижения клинического и микологического эффекта [62].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Урогенитальный кандидоз» (2016), в терапии РВБК применяются как системные (флуконазол), так и местнодействующие интравагинальные (клотримазол, натамицин) формы антимикотических лекарственных препаратов. Российские эксперты также рекомендуют проводить лечение хронических рецидивирующих форм заболевания в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания по схемам лечения острых форм кандидоза, а после достижения клинического и микологического эффекта проводится поддерживающая терапия (второй этап) с назначением антимикотического препарата (клотримазола, флуконазола, натамицина) 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. При развитии менее 4 рецидивов заболевания в течение года после отмены поддерживающей терапии лечение проводится по схемам первого этапа; если рецидивы развиваются более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [63]. Однако несмотря на включение в отечественные рекомендации препаратов различных фармакологических групп спектр терапевтических возможностей для РВБК представ-

ляется недостаточно широким. В настоящее время накоплен большой опыт по изучению эффективности и безопасности в терапии рецидивирующих форм заболевания более современных антимикотических препаратов, что делает возможным их включение в рекомендуемые схемы терапии. Кроме того, в связи с трудностями в отношении терапии РВБК, вызванного *non-albicans* видами *Candida*, возможно описание режимов лечения в зависимости от выделенного вида возбудителя.

Одним из антимикотических препаратов, доказавших свою эффективность в терапии вульвовагинального кандидоза, в том числе в отношении предупреждения развития рецидивов заболевания, является сертаконазол. Сертаконазол относится к классу имидазолов и, являясь производным имидазола и бензотиофена, обладает противогрибковой активностью широкого спектра действия в отношении дерматофитов родов *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*, дрожжей родов *Candida* и *Cryptococcus*, а также ряда грамположительных бактерий. Как и другие азолы, сертаконазол ингибирует синтез эргостерола — важного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста и репликации мицелия. Дополнительно препарат связывается с нестероидными липидами в клеточной стенке гриба, что приводит к повышению проницаемости и последующему лизису мицелия, а также путем ингибирования диморфной трансформации блокирует переход бластоспор в псевдомицелий. Таким образом, в терапевтических дозах сертаконазол наряду с фунгистатическим эффектом обладает выраженным фунгицидным действием и проявляет активность в отношении грибов рода *Candida*, включая штаммы с низкой чувствительностью и перекрестной резистентностью к другим производным имидазола [64, 65]. Важно, что сертаконазол демонстрирует высокую активность и в отношении изолятов *Candida non-albicans*, которые, как известно, демонстрируют пониженную чувствительность к препаратам азолового ряда [66].

Одним из преимуществ сертаконазола является наличие двух лекарственных форм — 2% крема для местного применения и вагинальных суппозиториях, что дает возможность проведения терапии при сочетанном кандидозном поражении вульвы и влагалища. Терапевтическая эффективность крема и/или суппозиториях сертаконазола была оценена при проведении сравнительных рандомизированных, двойных слепых или открытых исследований продолжительностью до 1 года, включавших от 37 до 327 пациентов [67–70]. Во всех исследованиях результаты лечения подвергались клинической оценке признаков и симптомов заболевания, а большинство из них включали и оценку эффективности терапии с помощью микроскопического анализа или культурального теста.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 369 пациенток частота клинического выздоровления при применении сертаконазола в дозе 300 мг существенно не отличалась от таковой при применении эконазола в дозе 150 мг. Авторами не было установлено различий как по показателям клинического выздоровления (исчезновение симптомов заболевания), так и по профи-

лю микологического выздоровления (отрицательные результаты культурального теста) через 1 неделю после первого применения (62,1 и 67,7% соответственно) и через 1 неделю после второго применения у женщин, получавших лечение дважды (72,3 и 80,6% соответственно). При этом частота рецидивов заболевания через 1 месяц после окончания лечения была значительно выше в группе эконазола (32,7 против 19,8%, $p = 0,035$) [68]. А в исследовании PH Wang и соавт. (2006) с применением большей однократной дозы сертаконазола (500 мг) был установлен лучший профиль эффективности по сравнению с трехкратной дозой эконазола (150 мг): через 1 неделю после проведенной терапии отсутствие клинических и лабораторных симптомов вульвовагинального кандидоза регистрировалось у 100 и 72,2% пациенток ($p = 0,013$), через 2 недели — у 100 и 77,8% пациенток соответственно ($p = 0,030$) [70].

Также проводилось сравнительное исследование сертаконазола с одним из наиболее современных препаратов группы азолов — фентиконазолом. Долгосрочное (1 год) проспективное исследование показало сопоставимые показатели эффективности и безопасности препаратов: при применении фентиконазола клиническое разрешение было достигнуто у 84,56% женщин, в течение 1 года рецидивы отмечались у 15,44% женщин, а побочные эффекты регистрировались у 1,47% женщин, при применении сертаконазола эти показатели составили 83,77, 16,23 и 1,57% соответственно [69].

При выраженных клинических симптомах вульвовагинального кандидоза с поражением слизистой оболочки вульвы и кожи больших половых губ обоснованно дополнительно к интравагинальной терапии сертаконазолом назначение наружного лечения с применением 2% крема лекарственного средства. В результате исследования C Quegeux и соавт. (2000) показатели клинического излечения были численно выше у пациенток, получавших комбинацию из однократного ежедневного применения 2% крема сертаконазола в течение 7 дней совместно с интравагинальной терапией сертаконазолом в дозе 300 мг, чем у пациенток, получавших препарат только интравагинально: через 14 дней после проведенной терапии частота излеченности при комбинированном лечении составляла 100% по сравнению с 80% при терапии суппозиториями [71].

В целом результаты проведенных клинических исследований позволили установить оптимальную переносимость сертаконазола и, как правило, отсутствие побочных эффектов. Основными нежелательными явлениями при терапии препаратом являлись незначительный локальный зуд и жжение, однако в сравнительном исследовании с эконазолом, упомянутом ранее, данные симптомы возникали при использовании последнего несколько чаще (8,7 и 13,4% соответственно) [68]. Параметры безопасности и переносимости различных форм сертаконазола были более тщательно изучены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 12 здоровых женщин-добровольцев. Такие показатели, как артериальное давление, общие показатели жизнедеятельности, биохимические и гематологические параметры, а также результаты микроскопического исследования вагинального

отделяемого и кольпоскопии, находились в пределах физиологически нормальных значений у всех женщин, различий по исследуемым параметрам между терапией с применением 2% крема, вагинальной таблетки и плацебо выявлено не было [71].

Как было указано ранее, многие пациентки при лечении вульвовагинального кандидоза отдают предпочтение однократным дозам антимикотических препаратов в связи с удобством их применения. Однако недостаточное по длительности действие препарата может привести к неэффективности терапии и быстрому появлению рецидива заболевания. Сертаконазол легко проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки благодаря высокой липофильности и длительно там сохраняется. В исследовании М.С. De Lunardo и соавт.(1999) было установлено, что препарат определяется в вагинальном секрете после однократного интравагинального введения через 3 суток — у 100% женщин, через 4 суток — у 76,9%, через 7 суток — у 50–70% и через 9 суток — у 25% женщин, благодаря чему оптимальная эффективность терапии достигается при применении однократной дозы сертаконазола [72].

В рандомизированном слепом контролируемом исследовании, проведенном отечественными учеными с участием 120 пациенток, оценивался противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов при вульвовагинальном кандидозе, в том числе вызванном *Candida non-albicans* штаммами. После шестимесячного наблюдения за пациентками авторы установили, что при применении сертаконазола (Залаина) рецидивы наблюдались в 5 раз реже, чем при применении буроконазола (Гинофорта), и в 10 раз реже, чем при применении натамицина (Пимафуцина), — у 2,5, 12,5 и 25% соответственно [73]. Результаты этого исследования подтверждают данные Dellenbach P et al. (2000), свидетельствующие о высокой противорецидивной активности препарата: через 1 месяц наблюдения количество рецидивов заболевания у пациенток, применявших в качестве терапии сертаконазол, было в 1,6 раза меньше, чем при применении эконазола [68].

Одним из преимуществ препарата является дополнительная антибактериальная активность против грамположительных бактерий при отсутствии

негативного воздействия на рост лактобациллярной микрофлоры, что позволяет избежать «эффекта пинг-понга» [74, 75], а также уникальная противовоспалительная активность (за счет ингибирования активности 5-циклооксигеназы, липооксигеназы и повышения универсального эндотелиального релаксирующего фактора) и противозудное действие (за счет подавления высвобождения гистамина активированных тучных клеток) [76]. В работе В.Н. Серова (2014) было установлено купирование симптомов вульвовагинального кандидоза на следующий день после терапии сертаконазолом у 76 пациенток (90,5%) из 84: зуд и жжение прекратились у 72, выделения из половых путей — у 70 пациенток [77].

Заключение

Проблема терапии урогенитального кандидоза не теряет своей актуальности, что обусловлено высокими показателями заболеваемости в популяции, увеличением количества хронических рецидивирующих форм заболевания и ростом уровня антимикотической резистентности грибов рода *Candida*. Хотя устранение симптомов после проведения поддерживающей терапии в течение 6 месяцев достигается у 85–90% пациенток с РВБК, результаты наблюдений демонстрируют наличие рецидивов после ее прекращения у 30–50% женщин. Изменение этиологического спектра вульвовагинального кандидоза и показателей антимикотической резистентности возбудителей диктуют необходимость актуализации рекомендуемых и альтернативных схем терапии заболевания с учетом региональных показателей чувствительности выделенных изолятов и внедрения в терапевтическую практику современных противогрибковых средств. Высокие показатели эффективности и безопасности сертаконазола и оптимальный противорецидивный эффект препарата позволяют рекомендовать его не только в терапии острых форм вульвовагинального кандидоза, но и при рецидивирующем течении заболевания по схеме двухэтапной терапии: 1-й этап (по схеме лечения острых форм вульвовагинального кандидоза) — 300 мг интравагинально однократно, при необходимости — наружно; 2-й этап (поддерживающая терапия) — 300 мг интравагинально еженедельно в течение 6 месяцев. ■

Литература/References

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9
2. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8
3. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(3):340–345. doi: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf
5. Sobel JD. Genital candidiasis. *Medicine*. 2014;42(7):364–368. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.04.006
6. Spacek J, Jilek P, Buchta V, Forstl M, Hronek M, Holecckova M. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses*. 2005;48(6):391–395. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01164.x
7. Рахматулина М.П., Малова И.О., Соколовский Е.В., Савичева А.М., Серов В.Н., Аполихина И.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2016;(4 Прил.):50–56 [Rahmatulina MR, Malova IO, Sokolovskij EV, Savicheva AM, Serov VN, Apolihina IA. Federal clinical

- guidelines for the management of patients with urogenital candidiasis. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;(4 Suppl):50–56. (In Russ.)
8. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире. *PMЖ*. 2016;(15):976–979 [Zarochenceva NV, Belaja JuM. The problem of urogenital candidiasis in women in the modern world. *RMZh*. 2016;(15):976–979. (In Russ.)]
9. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–73. doi: 10.1128/CMR.00076-09
10. Vulvovaginal candidiasis. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. (Accessed July 14, 2023). <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>
11. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
13. Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspõllu A, Väin E, et al. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One*. 2013;8(1):e54379. doi: 10.1371/journal.pone.0054379
14. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Nahui Palomino RA, Calonghi N, et al. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-candida activity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220
15. Jang SJ, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019;9(1):8121. doi: 10.1038/s41598-019-44579-4
16. Noverr MC, Huffnagle GB. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. *Infect Immun*. 2004;72(11):6206–6210. doi: 10.1128/IAI.72.11.6206-6210.2004
17. Van Ende M, Wijnants S, Van Dijck P. Sugar Sensing and Signaling in *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Front Microbiol*. 2019;10:99. doi: 10.3389/fmicb.2019.00099
18. Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. *Candida albicans*: the estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res*. 2005;129(2):278–282. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.019
19. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027
20. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144
21. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805
22. Mårdh PA, Rodrigues AG, Genç M, Novikova N, Martinez-de-Oliveira J, Guaschino S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis — a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS*. 2002;13(8):522–539. doi: 10.1258/095646202760159639
23. Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med*. 2022;10:2050312122115201. doi: 10.1177/2050312122115201
24. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н., Бурменская О.В., Непша О.С., и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20–25 [Pogosjan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Prilepckaja VN, Burmenskaja OV, Nepsha OS, et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Ginekologija*. 2017;19(4):20–25. (In Russ.)] doi: 10.26442/2079-5696_19.4.20-25
25. Hammad NM, El Badawy NE, Nasr AM, Ghramh HA, Al Kady LM. Mannose-binding lectin gene polymorphism and its association with susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7648152. doi: 10.1155/2018/7648152
26. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):733–737. doi: 10.1086/377234
27. Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92(1):43–47. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.024
28. Giraldo PC, Babula O, Gonçalves AK, Linhares IM, Amaral RL, Ledger WJ, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1123–1128. doi: 10.1097/01.AOG.0000260386.17555.a5
29. Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG*. 2008;115(10):1225–1231. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01830.x
30. Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Sriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):724–732. doi: 10.1086/604714
31. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1258–1262. doi: 10.1086/429246
32. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(6-7):584–588. doi: 10.1080/00365540601148491
33. De Vos MM, Cuenca-Estrella M, Boekhout T, Theelen B, Matthijs N, Bauters T, et al. Vulvovaginal candidiasis in a Flemish patient population. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(12):1005–1011. doi: 10.1111/j.14690691.2005.01281.x
34. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, Gygas SE. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1501–1503. doi: 10.1128/JCM.02485-07
35. Holland J, Young ML, Lee O, C-A Chen S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. *Sex Transm Infect*. 2003;79(3):249–250. doi: 10.1136/sti.79.3.249
36. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(1):66–72. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00096-4
37. Linhares LM, Witkin SS, Miranda SD, Fonseca AM, Pinotti JA, Ledger WJ. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for *Candida* species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(4):221–225. doi: 10.1155/S1064744901000369
38. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede AP. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20(2):60–63.
39. Amouri I, Sellami H, Borji N, Abbes S, Sellami A, Cheikhrouhou F, et al. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses*. 2011;54(5):e499–505. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01965.x
40. Sherry L, Kean R, McCloud E, O'Donnell LE, Metcalfe R, Jones BL, et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e01065-17. doi: 10.1128/AAC.01065-17
41. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020 гг.). *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):159–165

- [Rahmatulina MR, Tarasenko EN. The detection rate of fungi of the *Candida* genus in patients with urogenital candidiasis and an analysis of the indicators of their antimycotic resistance over a ten-year period (2010–2020). *Akusherstvo i ginekologija*. 2020;(7):159–165. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165
42. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 232 p. ISBN 978-92-4-156474-8
43. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(9):971–977. doi: 10.1080/14656566.2018.1476490
44. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An Update on the roles of non-albicans *Candida* species in vulvovaginitis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(4):121. doi: 10.3390/jof4040121
45. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):48–52. doi: 10.1097/LGT.0000000000000496
46. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust*. 2007;187(7):404–409. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01313.x
47. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003;11(6):272–279. doi: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3
48. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0815.
49. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002845. doi: 10.1002/14651858.CD002845.pub2
50. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG*. 2002;109(1):85–95. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01142.x
51. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.pub2
52. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. *Fluconazole Vaginitis Study Group*. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4 Pt 1):1263–1268. doi: 10.1016/0002-9378(95)91490-0
53. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933
54. Crouss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long-term outcomes of women with recurrent vulvovaginal candidiasis after a course of maintenance antifungal therapy. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(4):382–386. doi: 10.1097/LGT.0000000000000413
55. Vaginitis in nonpregnant patients. ACOG Practice Bulletin. 2020;(215). (Accessed July 14, 2023). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/01/vaginitis-in-nonpregnant-patients>
56. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451
57. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):876–883. doi: 10.1056/NEJMoa033114
58. Donders G, Bellen G, Blytbeier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):613.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.029
59. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(2):139–145. doi: 10.1111/ajo.12592
60. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407–1414. doi: 10.1097/aog.0b013e31827307b2
61. Mintz JD, Martens M. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. *Adv Infect Dis*. 2013;3(4):238–242. doi: 10.4236/aid.2013.34035
62. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583–602. doi: 10.1111/myc.13248
63. Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации. М.; 2020. 26 с. [Urogenital'nyj kandidoz. Klinicheskie rekomendacii. (Urogenital candidiasis. Clinical recommendations.) Moscow; 2020. 20 p. (In Russ.)] (Accessed July 16, 2023). https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020
64. Palacín C, Tarragó C, Ortiz JA. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S37–46. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00351-9
65. Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36(4):713–716. doi: 10.1093/jac/36.4.713
66. Palacín C, Tarragó C, Agut J, Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. doi: 10.1358/mf.2001.23.2.627926
67. Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti MC. [Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000;28(3):238–244.
68. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, Ochsenbein E, Contet-Audonneau N. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S47–S52. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00348-9
69. López-Olmos J, Lerma E, Parra I. Comparison of single dose fenticonazole versus sertaconazole as the treatment of vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicentre study over one year. *Clinica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*. 2003;30(1):10–17.
70. Wang PH, Chao HT, Chen CL, Yuan CC. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259–263. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70253-9
71. Azcona O, Torrent J, Vergés J, Márquez M, Albet C, Ortiz J, et al. Tolerance and kinetic behavior after single and repeated vaginal administration of sertaconazole cream and tablets in healthy volunteers. *Eur J Pharmacol*. 1999;183(3):1033. doi: 10.1016/0014-2999(90)92889-Q
72. De Lunardo MC, Muzard G, Guerin V, Delance V, Thomas JL. Caractéristiques pharmacocinétiques d'un nouvel antifongique imidazolé: le nitrate de sertaconazole. *J Mycol Med*. 1999;(9):137–142.
73. Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С., Кручинина Е.В., Алимova Н.Г. Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия. *Акушерство и гинекология*. 2008;(3):53–56 [Logutova LS, Gasparjan ND, Gorenkova OS, Kruchinina EV, Alimova NG. Anti-relapse effect of various local antimycotic drugs. *Akusherstvo i ginekologija* 2008;(3):53–56 (In Russ.)].
74. Palacín C, Tarragó C, Ortiz JA. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S37–46. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00351-9
75. Prats G, Mirelis B. Actividad antibacteriana in vitro de sertaconazol. *Rev Esp Quimioter*. 1995;8:325–326.

76. Agut J, Tarrida N, Sacristán A, Ortiz JA. Antiinflammatory activity of topically applied sertaconazole nitrate. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1996;18(4):233–234.

77. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. *РМЖ.* 2014;(6):418–422 [Serov VN. The problem of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice. *RMZh.* 2014;(6):418–422. (In Russ.)]

Информация об авторе

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Information about the author

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: 3 bld. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 06.06.2023
Принята к публикации: 02.09.2023
Опубликована онлайн: 06.09.2023

Submitted: 06.06.2023
Accepted: 02.09.2023
Published online: 06.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv8137>

Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль (IDCT)

© Окладникова Е.В.^{1*}, Мерк В.М.¹, Криволапов Ю.А.³, Хоржевский В.А.^{1,2}, Рукша Т.Г.¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро, Красноярск, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Неопределенная дендритно-клеточная опухоль (Indeterminate dendritic cell tumor — IDCT) — крайне редкая гистиоцитарная опухоль, характеризующаяся пролиферацией неопределенных дендритных клеток. Чаще диагностируется у лиц среднего возраста, в приблизительно равном соотношении у мужчин и женщин. Этиология IDCT неизвестна. Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, имитирующими IDCT, и важна для определения тактики лечения. В представленной работе рассматривается клинический случай IDCT у мужчины 48 лет. С учетом неспецифичности жалоб пациента, данных клинического осмотра и отсутствия патогномичных дерматологических проявлений при IDCT для постановки диагноза требуется проведение иммуногистохимического исследования образцов кожи из пораженных участков на экспрессию CD1a, CD68, S100, лангерин и наличие гранул Бирбека. Выполнение патоморфологического исследования на основе анализа препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, при данной патологии не позволяет провести дифференциальную диагностику IDCT.

Ключевые слова: недетерминированная дендритно-клеточная опухоль; IDCT; гистиоцитоз; CD1a; S100; лангерин; клинический случай

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Окладникова Е.В., Мерк В.М., Криволапов Ю.А., Хоржевский В.А., Рукша Т.Г. Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль (IDCT). Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):136–142. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8137>



Indeterminate dendritic cell tumor (IDCT)

© Evgenia V. Okladnikova^{1*}, Vladimir M. Merk¹, Yuri A. Krivolapov³, Vladimir A. Khorzhevskii^{1,2}, Tatiana G. Ruksha¹

¹ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Pathological Bureau, Krasnoyarsk, Russia

³ Noth-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Indeterminate dendritic cell tumor (IDCT) is rare histiocytic tumor characterized by the proliferation of indeterminate dendritic cells. It is more often diagnosed in middle-aged people, in approximately equal proportions in men and women. The etiology of IDCT is unknown. Differential diagnosis is carried out with other diseases that mimic IDCT and is important for determining treatment tactics. The present paper presents a clinical case of IDCT in a 48-year-old man. The similarity of skin manifestations in IDCT with other cutaneous pathologies requires an immunohistochemical study of the affected areas for CD1a, CD68, S100, Langerin expression evaluation as well as the presence of Birbeck's granules visualization. Routine histological examination does not sufficient for correct IDCT diagnostics.

Keywords: indeterminate dendritic cell tumor; IDCT; histiocytosis; CD1a; S100; langerin; case report

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was carried out at the expense of funding at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

For citation: Okladnikova EV, Merk VM, Krivolapov YuA, Khorzhevskii VA, Ruksha TG. Indeterminate dendritic cell tumor (IDCT). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):136–142. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8137>



Актуальность

Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль (Indeterminate dendritic cell tumor — IDCT) развивается из незрелых клеток Лангерганса. Частота встречаемости гистиоцитарных опухолей составляет 0,5–5,4 случая на 1 млн взрослого населения и до 8,9 случая на 1 млн детского населения [1]. Свое начало гистиоцитозы берут из клеток, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов: моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Большое разнообразие фенотипов этих клеток обуславливает разнообразие опухолей, которые могут из них развиваться. Одна из гистиоцитарных опухолей — IDCT — впервые была описана в 1980-х гг. и относится к крайне редкой форме гистиоцитоза. На сегодняшний день в мировой практике описано порядка 100 случаев заболевания [2]. IDCT может возникать самостоятельно или сопровождать развитие других онкологических заболеваний, таких как хронический миеломоноцитарный и острый миелоидный лейкоз, фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз, ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома и другие [2].

Этиология IDCT остается малоизвестной. Предполагается связь с нарушением дифференцировки В-клеток, так как наблюдалась связь IDCT с В-клеточными лимфомами и миелоидными новообразованиями [3–5]. Некоторые исследования по экспрессии ZBTB46 позволяют трактовать IDCT как злокачественные новообразования из дендритных клеток [6]. Обсуждается роль мутаций BRAF V600E, однако данные по экспрессии BRAF V600E в тканях IDCT противоречивы [4, 7, 8]. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности клеток IDCT показало индекс экспрессии маркера пролиферации Ki-67 от 5 до 30% [8].

Клиническая картина IDCT определяется в большинстве случаев (88%) изолированным поражением кожи или лимфатических узлов; описаны единичные случаи с локализацией патологического процесса во внутренних органах — поджелудочной железе, селезенке, легких, щитовидной железе и других [2, 9, 10]. Кожные поражения при IDCT обычно возникают на лице, туловище и конечностях и чаще проявляются в виде множественных сплошных эритематозных или эритематозно-коричневых папул и узловых элементов. Эти поражения обычно мягкой консистенции, имеют тенденцию к слиянию и могут изъязвляться [2, 8, 9]. Течение заболевания варьирует от длительно-доброкачественного даже без проведения терапии и спонтанной регрессии до быстрого прогрессирования [2, 9]. Морфологически IDCT характеризуется пролиферацией неопределенных дендритных клеток. Дендритные клетки считаются предшественниками клеток Лангерганса и имеют схожую с ними морфологию и иммунофенотипические черты, например, положительное иммуногистохимическое окрашивание на CD1a, CD68 и S100 [1, 2, 10]. Поэтому дифференциальный диагноз проводят с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, при котором, в отличие от IDCT, определяется явный эпидермотропизм с внутриэпидермальными микроабцессами из клеток Лангерганса, наличие эозинофильной инфильтрации, иммунопозитивность к лангерину (CD207), белку, необходимому для образования гранул Бирбека, и наличие собственно гранул Бирбека [1, 2, 11]. Для дифференциальной диагностики IDCT можно использовать иммуногистохимический

анализ транскрипционного фактора ZBTB46, экспрессия которого будет положительной при гистиоцитозе из дендритных клеток, в том числе и при IDCT, но не наблюдается при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, ювенильной ксантогранулеме, болезни Розаи–Дорфмана и болезни Эрдгейма–Честера [6]. И все же наиболее типичной является идентификация пролиферирующих клеток в коже с фенотипом CD1a+, S100+, лангерин-. Дифференциальная диагностика IDCT и других заболеваний с похожими клиническими проявлениями важна с точки зрения выбора терапии.

Описание случая

Пациент Д., 48 лет. Направлен дерматологом на патоморфологическое исследование. Беспокоят жалобы на наличие высыпаний в виде узелков диаметром 2–3 мм красноватого, красного и красно-коричневого цвета на коже туловища и конечностей (рис. 1). Появление высыпаний ни с чем не связывает. В течение последних двух лет пациент получал топические глюкокортикостероиды, однако эффекта от проводимой терапии не отмечал. Спустя два года после первого обращения к дерматологу стали развиваться инфильтраты в подкожной клетчатке, появилась слабость, потливость. Пациент был направлен на консультацию к онкологу с предварительным диагнозом: лимфома кожи. Проведена биопсия лимфатического узла в аксиллярной области справа. По данным гистологического исследования выявлены изменения, подозрительные в отношении вторичного поражения лимфатического узла при лангергансо-клеточном гистиоцитозе.

Для дифференциальной диагностики гистиоцитоза из клеток Лангерганса с другими гистиоцитарными опухолями было проведено повторное гистологическое и иммуногистохимическое исследование участка пораженной кожи. Гистологическое исследование показало, что в исследованных образцах кожи слабо выражен неравномерный ортокератоз и акантоз эпидермиса (рис. 2). В верхних слоях сетчатого слоя дермы обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, образованные клетками среднего размера с овальными ядрами, 1–2 мелкими ядрышками в них и амфотильной цитоплазмой. В некоторых таких клетках можно различить складку ядерной мембраны (дендритные клетки). Среди них рассеяны немногочисленные лимфоциты, гистиоциты и малочисленные эозинофильные гранулоциты (рис. 3, 4).

С целью дифференциальной диагностики было проведено иммуногистохимическое исследование, которое показало, что дендритные клетки экспрессируют CD1a, CD4, слабо — белок S100 (рис. 5–7) и не экспрессируют лангерин, CD56, CD68, CD123, CD163, TdT, Cyclin D1, MNDA, ERG (рис. 8). В очаге пролиферации значительно преобладают CD3+ Т-лимфоциты над CD20+ В-лимфоцитами, гистиоциты экспрессируют CD68, CD163, S100, MNDA. В дерме рассеяны немногочисленные тучные клетки (триптаза тучных клеток, CD117). Маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессирован в ядрах 3–5% клеток пролиферата. Сформировано заключение: гистологические изменения в исследованном участке кожи и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют недетерминированному дендритно-клеточному гистиоцитозу (ICD-O код 9757/3).



Рис. 1. На коже нижних конечностей отмечаются папулезные элементы ярко-красного цвета
 Fig. 1. Red papules on lower extremities



Рис. 2. Неравномерный ортокератоз и акантоз эпидермиса, окраска гематоксилином и эозином (ув. x30)
 Fig. 2. Irregular epidermal orthokeratosis and acantosis , staining by hematoxilyn and eosin, x30

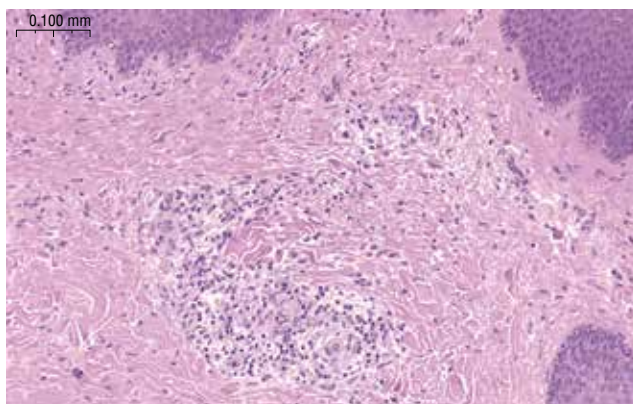


Рис. 3. В дерме определяются перивазальные инфильтраты, образованные клетками, муфтаобразно охватывающими сосуды. Окраска гематоксилином и эозином (ув. x300)
 Fig. 3. In the dermis, perivascular infiltrates are determined, formed by cells that cover the vessels in a muff-like manner. Staining by Hematoxilyn and eosin, x300

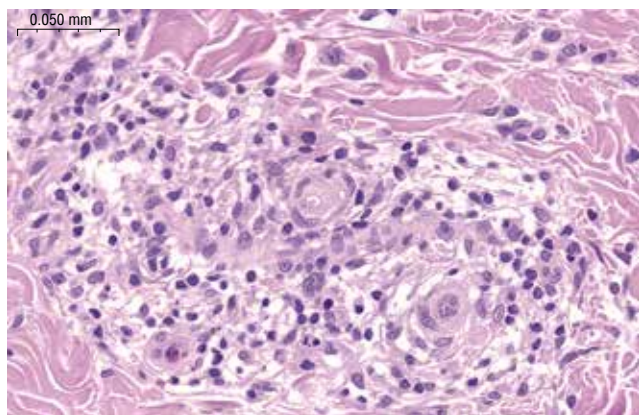


Рис. 4. Опухолевые клетки среднего размера с овальными ядрами, 1–2 мелкими ядрышками, амфобильной цитоплазмой. В некоторых клетках опухоли можно различить складку ядерной мембраны. Среди них рассеяны немногочисленные лимфоциты, гистиоциты и малочисленные эозинофильные гранулоциты. Окраска гематоксилином и эозином (ув. x600)

Fig. 4. Medium-sized tumor cells with oval nuclei, 1–2 small nucleoli, amphophilic cytoplasm. In some tumor cells, a fold of the nuclear membrane can be distinguished. A few lymphocytes, histiocytes, and eosinophilic granulocytes are scattered among them. Staining by hematoxylin and eosin, x600

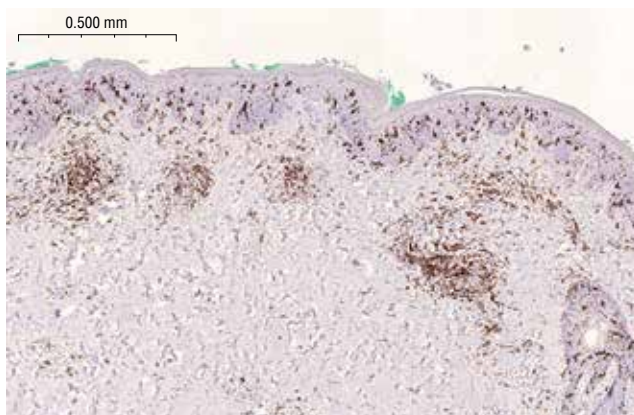


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD1a; четко выраженная визуализация CD1a-положительных клеток с типичной локализацией во всех слоях эпидермиса с преимущественной локализацией в шиповатом слое, а также в дерме в окружении сосудов (ув. x100)

Fig. 5. Immunostaining with anti-CD1a antibodies. Immunovisualization of CD1a positive cells through all epidermal layers with more prominent presence in spinous layer as well as in the derma around the vessels, x100

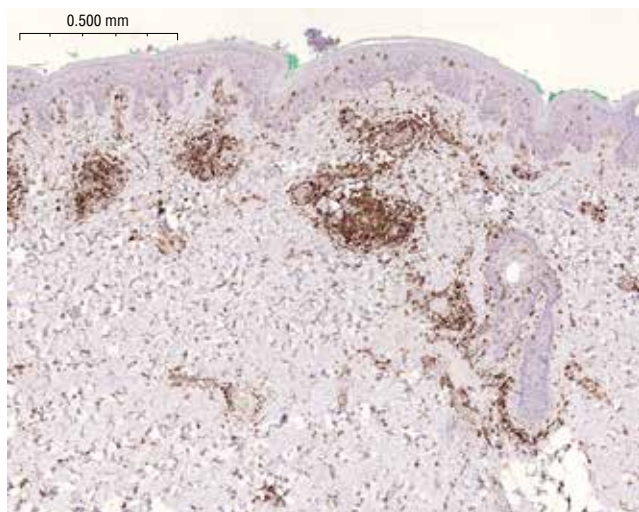


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4 (ув. x100)

Fig. 6. Immunostaining with anti-CD4 antibodies, x100

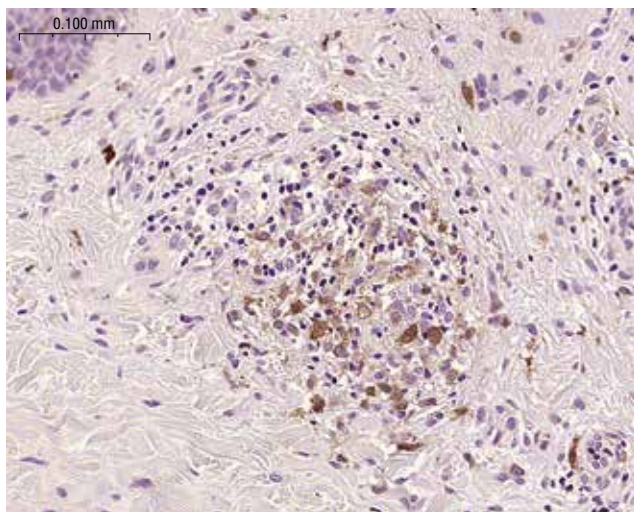


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование с антителами к белку S100: позитивные клетки дермы окрашены в коричневый цвет (ув. x400)

Fig. 7. Immunostaining with protein S100 antibodies: positively stained dermal cells are colored in brown, x400

С целью уточнения распространенности опухолевого процесса была проведена позитронная эмиссионная томография, которая выявила множественные участки уплотнения в мягких тканях туловища, верхних конечностей, структурно измененные лимфатические узлы аксиллярных и паховых групп с обеих сторон без накопления контрастного вещества; признаков метаболически активной опухолевой ткани выявлено не было.

Больной направлен в региональный онкологический диспансер для проведения дальнейшего лечения.

Обсуждение

Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль является редким новообразованием. Ее диагноз устанавливается на основании клинических данных, анамнеза, гистологического исследования и выполнения иммуногистохимического анализа. В гистологической картине отмечается пролиферация гистиоцитов в коже. Иммуногистохимическое исследование с положительной окраской на S100, CD1a позволяет провести дифференциальную диагностику с нелангергансоподобным

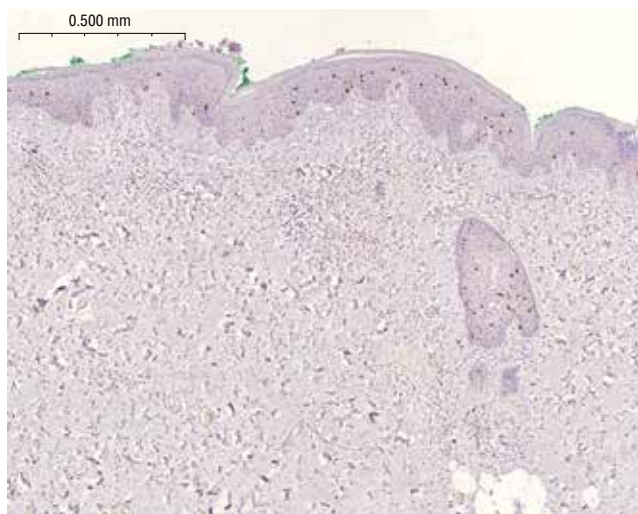


Рис. 8. . Отсутствие экспрессии лангерина в дендритных клетках (ув. x100)
Fig. 8. Langerin-negative dendritic cells, x100

гистиоцитозом. Анализ экспрессии лангерина используется для идентификации клеток Лангерганса: негативное окрашивание на данный антиген позволяет дифференцировать от лангергансоклеточного гистиоцитоза [12]. Помимо малоизученного патогенеза заболевания остаются непонятными подходы к терапии. Положительный регресс опухоли был достигнут при назначении ингибиторов BRAF/MEK у пациентов с положительным мутационным статусом в отношении вышеуказанных генов [13]. Единичные опухоли удаляются хирургическим путем. При наличии сопутствующих онкогематологических заболеваний требуется их терапия.

Заключение

Недетерминированная дендритно-клеточная опухоль (Indeterminate dendritic cell tumor — IDCT) — редкий вид новообразования. При поражении кожи пролиферирующие клетки характеризуются фенотипом CD1a+, S100+, лангерин-, в связи с чем для установления диагноза обязательным является применение иммуногистохимического исследования. Клинические рекомендации в отношении неопределенной дендритно-клеточной опухоли отсутствуют. В качестве терапии применяются хирургическое иссечение опухоли, при обнаружении мутации гена BRAF — соответствующие ингибиторы. ■

Литература/References

- Kim HM, Yang WI, Lyu CJ, Hahn SM, Yoon SO. Descriptive Analysis of Histiocytic and Dendritic Cell Neoplasms: A Single-Institution Experience. *Yonsei Med J.* 2020;61(9):774–779. doi: 10.3349/ymj.2020.61.9.774
- Davick JJ, Kim J, Wick MR, Gru AA. Indeterminate Dendritic Cell Tumor: A Report of Two New Cases Lacking the ETV3-NCOA2 Translocation and a Literature Review. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(10):736–748. doi: 10.1097/DAD.0000000000001191
- Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, Weiss LM. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1868–1876. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818593d6
- O'Malley DP, Agrawal R, Grimm KE, Hummel J, Glazyrin A, Dim DC, Madhusudhana S, Weiss LM. Evidence of BRAF V600E in indeterminate cell tumor and interdigitating dendritic cell sarcoma. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(3):113–116. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.02.008
- Nyckowski T, Vance P, Marks E. A Case of Indeterminate Cutaneous Dendritic Cell Tumors in the Setting of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Am J Dermatopathol.* 2022;44(6):449–453. doi: 10.1097/DAD.0000000000002195
- Satpathy AT, Brown RA, Gomulia E, Briseño CG, Mumbach MR, Pan Z, et al. Expression of the transcription factor ZBTB46 distinguishes human histiocytic disorders of classical dendritic cell origin. *Mod Pathol.* 2018;31(9):1479–1486. doi: 10.1038/s41379-018-0052-4
- Thurner L, Bewarder M, Rosar F, Orth P, Meuter RB, Rixecker T, et al. Indeterminate Dendritic Cell Tumor With Persistent Complete Metabolic Response to BRAF/MEK Inhibition. *Hemasphere.* 2020;5(1):e511. doi: 10.1097/HS9.0000000000000511
- Huang HJ, Zhong DR, Lu T. [Clinicopathological characteristics of indeterminate dendritic cell tumor of four cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(9):916–921. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200601-00430
- Sortino R, Schmid M, El Baz Y, Loosen A, Tarantino I, Steffen T, et al. Indeterminate dendritic cell tumor in the pancreas. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(7):rjaa208. doi: 10.1093/jscr/rjaa208
- Kiyohara T, Nakamaru S, Miyamoto M, Shijimaya T, Nagano N, Makimura K, et al. Indeterminate dendritic cell neoplasm accompanied by eosinophilic pneumonia successfully treated by systemic steroid therapy: Report of the first case with muscular and parotid involvement and review of published work. *J Dermatol.* 2018;45(12):1444–1447. doi: 10.1111/1346-8138.14673
- Roh J, Kim SW, Park CS. Indeterminate Dendritic Cell Tumor: A Case Report of a Rare Langerhans Cell Lineage Disease. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(1):78–81. doi: 10.4132/jptm.2015.07.03
- Xia DM, Zhou QT, Wang L. Typical leonine facies in a patient with indeterminate dendritic cell tumor. *Int J Dermatol.* 2023;62(1):128–129. doi: 10.1111/ijd.16106
- Thurner L, Bewarder M, Rosar F, Orth P, Meuter RB, Rixecker T, et al. Indeterminate dendritic cell tumor with persistent complete metabolic response to BRAF/MEK inhibition. *Hemasphere.* 2020;5(1):e511. doi: 10.1097/HS9.0000000000000511

Участие авторов: написание статьи — Е.В. Окладникова, В.М. Мерк, Т.Г. Рукша, дизайн исследования — В.А. Хоржевский, анализ материала — Ю.А. Криволапов, В.А. Хоржевский, Т.Г. Рукша.

Authors' participation: manuscript writing — Evgenia V. Okladnikova, Vladimir M. Merk, Tatiana G. Ruksha, design — Vladimir A. Khorzhevskii, data analysis — Yuri A. Krivolapov, Vladimir A. Khorzhevskii, Tatiana G. Ruksha.

Информация об авторах

***Окладникова Евгения Владимировна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1909-222X>; eLibrary SPIN: 1220-9302; e-mail: farmasis@yandex.ru

Мерк Владимир Михайлович — аспирант; eLibrary SPIN: 8550-5248; e-mail: merk.vm@bk.ru

Криволапов Юрий Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>; eLibrary SPIN: 5471-9335; e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com

Хоржевский Владимир Алексеевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Рукша Татьяна Геннадьевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Information about the authors

***Evgenia V. Okladnikova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1909-222X>; eLibrary SPIN: 1220-9302; e-mail: farmasis@yandex.ru

Vladimir M. Merk — Graduate Student; eLibrary SPIN: 8550-5248; e-mail: merk.vm@bk.ru

Yuri A. Krivolapov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>; eLibrary SPIN: 5471-9335; e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com

Vladimir A. Khorzhevskii — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Tatiana G. Ruksha — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 03.05.2023

Принята к публикации: 02.09.2023

Опубликована онлайн: 06.09.2023

Submitted: 03.05.2023

Accepted: 02.09.2023

Published online: 06.09.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1368>

Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом

© Заславский Д.В.^{1*}, Скрек С.В.², Мора Г.³, Юновидова А.А.³, Зеянина М.И.³, Машука Д.М.³, Соболев А.В.⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Больничный центр Университета Анри-Мондор, Париж, Франция

³ Французская клиника кожных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Кольцевидная гранулема — воспалительное некробиотическое гранулематозное заболевание кожи, в основе которого лежит отсроченная реакция гиперчувствительности. Данную реакцию, а также деградацию соединительной ткани, провоцируют тканевые макрофаги и Th1-лимфоциты, которые вырабатывают интерферон- γ (IFN- γ), синтезируют фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и ингибируют матриксные металлопротеиназы (MMP).

Наиболее частотная форма КГ, локализованная, характеризуется появлением на конечностях круглых сгруппированных папул и бляшек красного или розового цвета. В отличие от малосимптомного течения локализованной формы, типичными признаками генерализованной КГ (выявляемой в 15% всех обращений) являются: зуд, рецидивирующее течение, резистентность к лечению и наличие не менее десяти очагов поражения кожи.

После серии терапевтических неудач и развития нежелательных явлений, связанных с назначенной терапией, пациентке 53 лет с длительным рецидивирующим течением кольцевидной гранулемы была рекомендована антицитокиновая терапия адалимумабом, от которой в кратчайшие сроки отмечался клинический ответ и затем стойкая ремиссия. Последующий катмнез и анализ отдаленных последствий подтвердили полную реконвалесценцию.

Ключевые слова: адалимумаб; диссеминированная кольцевидная гранулема; гранулематозное воспаление; фактор некроза опухоли

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Заславский Д.В., Скрек С.В., Мора Г., Юновидова А.А., Зеянина М.И., Машука Д.М., Соболев А.В. Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):143–148. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1368>



Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab

© Denis V. Zaslavsky^{1*}, Sergey V. Skrek², Gabriella Mora³, Anastasiya A. Yunovidova³, Maria I. Zelyanina³, Dana M. Mashuka³, Aleksey V. Sobolev⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² IMRB-U955-Equipe 9, Hôpital Henri Mondor, Paris, France

³ French clinic of skin diseases, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Granuloma annulare (GA) is a chronic inflammatory necrobiotic granulomatous skin disease, which is based on a delayed hypersensitivity reaction caused by the production of interferon- γ (IFN- γ) by tissue macrophages and th1-lymphocytes, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and matrix metalloproteinases (MMP), which leads to the degradation of connective tissue.

The most frequent form of GA is localized which is characterized clinically by grouped papules and plaques of red or pink color on the extremities. Although disseminated variants of disease occur in 15% of all cases of GA. In contrast to the practically asymptomatic course of the localized form, typical signs of disseminated form are intensive sense of itching, the presence of at least ten foci of skin lesions, recurrent and resistance to treatment course.

A 53-year-old female patient with a long-term recurrent course of annular granuloma after a weak clinical response to therapy with pentoxifylin, methotrexate and azathioprine turned to the dermatology department of the university hospital. In light of the lack of satisfactory treatment options anti-cytokine therapy with adalimumab was recommended at a daily dosage of 80 mg, once a week, for 2 weeks, then 1 time every two weeks for 1.5 months. Already on the 5th day after receiving the first injection, the patient reported that the feeling of itching disappeared. By the end of the second week of the induction phase of biotherapy, it became obvious that new rashes did not appear, and the old elements of the skin rash had significantly flattened, turned pale and decreased in volume. After the second week of consolidated therapy, the dermatologist confirmed the convalescence.

Keywords: adalimumab; granuloma annulare; chronic granulomatous disease; Tumor Necrosis Factor-alpha

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was prepared and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

For citation: Zaslavsky DV, Skrek SV, Mora G, Yunovidova AA, Zelyanina MI, Mashuka DM, Sobolev AV. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab: a case report. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):143–148. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1368>



Актуальность

Лечение генерализованных форм кольцевидной гранулемы представляет определенные трудности в современной дерматологии. Применение системных лекарственных средств зачастую характеризуется слабым клиническим ответом и довольно быстрым рецидивом заболевания. При этом назначение системной терапии требует регулярного мониторинга лабораторных показателей пациента с целью предупреждения развития нежелательных явлений (НЯ) от проводимой терапии [1]. В то же время лечение кольцевидной гранулемы моноклональными антителами позволяет добиваться клинического ответа и реконвалесценции заболевания в короткие сроки при хорошем профиле безопасности данных препаратов и оптимальной субъективной переносимости для пациентов.

Описание клинического случая

Пациентка 53 лет обратилась в дерматологическую службу университетского госпиталя с жалобами на распространенные высыпания. Из анамнеза известно, что первые высыпания появились в области левого плеча около 12 лет назад. При обращении к дерматологу был поставлен диагноз «кольцевидная гранулема». Гистологическое исследование показало наличие признаков гранулематозного воспаления. Наружная терапия топическими стероидами в форме мази была неэффективна, поэтому в качестве второй линии терапии был рекомендован пентоксифиллин, 1 раз в 2 дня по 200 мг в 200 мл физиологического раствора, внутривенно, медленно, N15. От проводимой терапии пациентка клинического эффекта не отмечала и, напротив, на фоне завершения инфузионной терапии отметила появление новых элементов кожной сыпи.

Альтернативным препаратом после неудачного лечения пентоксифиллином стал метотрексат, вводимый подкожно, еженедельно, по 10 мг, в сочетании с пероральным приемом фолиевой кислоты (ежедневно, кроме дня инъекции метотрексата). После начала цитостатической терапии пациентка довольно быстро отметила клинический ответ в виде отсутствия новых элементов кожной сыпи и побледнения существующих высыпаний. Однако, несмотря на положительную динамику кожного процесса, лечение метотрексатом пришлось прервать из-за развития признаков мегалобластной анемии, выявленных в клиническом анализе крови через 2 месяца после начала терапии.

В последующем заболевание приобрело торпидный рецидивирующий характер: некоторые из существующих элементов кожной сыпи исчезали, но вместе с тем появлялись новые крупные очаги. Из анамнеза также известно, что до начала лечения у пациентки не было выявлено значимых сопутствующих заболеваний, а имеющиеся изменения в работе органов и систем организма соответствовали возрастной норме.

St. specialis: Поражение кожи носит распространенный характер с преимущественной локализацией в области верхних и нижних конечностей, передней поверхности живота, поясницы. Представлен папулами круглой формы и плотной консистенции, диаметром около 1–2 мм, светло-красного, коричневого и розового цвета. В некоторых местах папулы сливаются, формируя бляшки размером 5 x 6 см. При разрешении бляшек формируются участки гипер- и гипопигментации.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования. Заключение: в представленном гистологическом препарате имеются признаки гранулематозного воспаления. Определяются отложения муцина наряду с палисадными гистиоцитами и лимфоцитами, окружающими центральную зону некробиотического коллагена в верхних и средних слоях дермы. Клетки инфильтрата экспрессируют маркеры CD3, причем в области некробиоза выявляется преобладание экспрессии CD68, Mac387 и HAM56 над CD3.

С целью проведения дифференциального диагноза с другими гранулематозными заболеваниями был выполнен пересмотр гистологических препаратов, который подтвердил отсутствие признаков казеозного некроза и саркоидной гранулемы в коже. При выполнении MPT грудной клетки признаков патологии не выявлено.

После проведения скрининговых исследований, исключивших наличие хронической инфекции, а также после консультации кардиолога для оценки значимости риска сердечной недостаточности, пациентке была рекомендована антицитокиновая терапия адалимумабом в рамках стандартного протокола: 80 мг, еженедельно, подкожно, N2 (индукционная фаза), с последующим переходом к консолидированной фазе терапии с введением прежней суточной дозы адалимумаба, 1 раз в 2 недели, N4.

Уже после первой инъекции, на пятые сутки проводимой терапии, у пациентки зарегистрирован клинический ответ: интенсивность окраски высыпаний уменьшилась, они побледнели, некоторые из морфологических элементов наименьшего размера полностью или частично разрешились. Кроме этого, в первую неделю терапии снизилась интенсивность зуда, а впоследствии зуд прекратился вовсе. К концу второй недели индукционной фазы терапии стало очевидно, что новые высыпания не появляются, а старые элементы кожной сыпи значительно уплотнились, побледнели и уменьшились в объеме (рис. 1, 2). После второй недели терапии врач-дерматолог подтвердил клиническую реконвалесценцию.

Обсуждение

Кольцевидная гранулема — воспалительное некробиотическое гранулематозное заболевание кожи, в основе которого лежит отсроченная реакция гиперчувствительности. Данную реакцию, а также деградацию соединительной ткани, провоцируют тканевые макрофаги и Th1-лимфоциты, которые вырабатывают интерферон- γ (IFN- γ), синтезируют фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и ингибируют матриксные металлопротеиназы (MMP) [2].

Предполагается, что фармакологическое действие пентоксифиллина в терапии кольцевидной гранулемы заключается в неселективном ингибировании фосфодиэстеразы, подавление которой приводит к повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и угнетению TNF- α . Последний, в свою очередь, снижает активацию макрофагов и, как следствие, уменьшает степень их участия в развитии гранулематозного воспаления [3]. Кроме того, пентоксифиллин снижает вязкость крови и улучшает перфузию тканей, воздействуя напрямую на эритроциты [4]. Ввиду своего низкого профиля токсичности и популярности среди дерматологов пентоксифиллин может быть хорошей терапевтической страте-



Рис. 1. Клиническое улучшение на фоне терапии адалимумабом, 0 и 2-я неделя
Fig. 1. Clinical improvement during adalimumab therapy, Weeks 0 and 2



Рис. 2. Клиническое улучшение на фоне терапии адалимумабом, 0 и 2-я неделя
Fig. 2. Clinical improvement during adalimumab therapy, Weeks 0 and 2

гией в купировании диссеминации КГ, однако в данном клиническом случае ни значимого клинического ответа, ни ремиссии в течение заболевания от применения этого вектора терапии не последовало [5].

Известно, что одним из эффективных терапевтических средств в лечении генерализованной формы КГ являются цитостатические препараты. Так, терапевти-

ческое действие метотрексата связано с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе нуклеотидов. Именно этот эффект предотвращает деление клеток и приводит к противовоспалительному действию [6]. В свою очередь, патофизиологической особенностью КГ является усиленная пролиферация гистиоцитов и Т-лимфоцитов в тканях, формирующих реакцию гра-

нулематозного воспаления. Однако после двух недель терапии метотрексатом у пациентки развились стойкие признаки мегалобластной анемии: Hb 58 г/л; MCV 107 fl; WBC $1,7 \times 10^9$ /л; макроцитоз, гиперхромия, патологические включения в эритроцитах. После введения в терапевтический алгоритм антидотов (фолиевой кислоты) результаты лабораторных тестов быстро нормализовались, однако эти нежелательные явления не позволили продолжить эффективное лечение, и через три недели после отмены метотрексата распространенные высыпания появились вновь.

Клеточный инфильтрат при кольцевидной гранулеме состоит преимущественно из миелоидных дендритных клеток и различных популяций макрофагов (с M1- и M2-подобными фенотипами). Миелоидные дендритные клетки и M1-подобные макрофаги продуцируют TNF- α , который играет решающую роль в развитии гранулем [7]. M2-подобные макрофаги способствуют процессам регенерации и восстановления тканей, а также, вероятно, участвуют в ремоделировании тканей при КГ.

Фактор некроза опухоли (TNF- α) является важным цитокином в формировании гранулематозного воспаления. В литературе описан ряд случаев улучшения течения КГ на фоне применения препаратов анти-TNF [8–10]. Наиболее вероятный механизм, который отвечает за это, связан с подавлением активности CD183, а также с ингибированием активированных миелоидных дендритных клеток, макрофагов и клеток Th1. Ингибирование TNF- α приводит к снижению числа миелоидных дендритных клеток и различных субпопуляций макрофагов, индуцирует апоптоз моноцитов в очаге поражения. Нейтрализация цитокина способствует подавлению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6. Также было показано, что TNF- α увеличивает экспрессию рецептора CXCR-3(CD183) и его лигандов, опре-

деляющих рекрутинг лимфоцитов и макрофагов в очаг поражения, создавая тем самым петлю обратной связи амплификации. Ось CXCR-3 может служить дополнительным объяснением положительного терапевтического эффекта ингибитора TNF- α [11].

На примере данного клинического случая показано, что блокада ключевого провоспалительного цитокина TNF- α может оказывать сильное терапевтическое действие при диссеминированной форме КГ, рефрактерной к предшествующим схемам лечения. Применение адалимумаба продемонстрировало хороший профиль безопасности и быстрый клинический эффект, который сохранялся как минимум на протяжении года последующего наблюдения пациентки.

Заключение

В зависимости от подтипа кольцевидной гранулемы клиническое течение, равно как и исход заболевания, довольно вариативны. В то время как локализованные формы КГ в большинстве случаев протекают благоприятно, и клинические признаки заболевания могут исчезать самостоятельно (даже без лечения) в течение 2 лет, генерализованные формы характеризуются рецидивирующим течением, резистентным к проводимой терапии.

Появление терапевтических антител, нацеленных на взаимодействие с ключевыми звеньями патогенеза заболевания и действующих подобно «молекулярным скальпелям», расширило возможности новых методов лечения множества дерматологических состояний, таких как псориаз, атопический дерматит, крапивница, болезнь Вернея и др. Одним из трудноизлечимых заболеваний, для которых такая биологическая терапия представляется многообещающей, является генерализованная форма кольцевидной гранулемы. ■

Литература/References

1. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):333–344. doi: 10.1007/s40257-017-0334-5
2. Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):37–50. doi: 10.1007/s40257-021-00636-1
3. Nambiar KG, Jagadeesan S, Balasubramanian P, Thomas J. Successful Treatment of Generalized Granuloma Annulare with Pentoxifylline. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(3):218–220. doi: 10.4103/2229-5178.206119
4. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):508–511. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804085
5. Visconti MJ, Ashack KA, Ashack RJ. Granuloma annulare: strengthening potential associations and pentoxifylline as a therapeutic option. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(4):381–382. doi: 10.1080/09546634.2019.1662366
6. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):12–19. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119
7. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol*. 2017;44(3):297–303. doi: 10.1111/1346-8138.13662
8. Fässler M, Schlapbach C. Granuloma annulare arising under systemic psoriasis therapy successfully treated with adalimumab. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):832–834. doi: 10.1016/j.jacr.2020.07.013
9. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 2019;58(5):622–626. doi: 10.1111/ijd.14350
10. Bürgler C, Vinay K, Häfliger S, Klötgen HW, Yawalkar N. Infliximab reduces activated myeloid dendritic cells, different macrophage subsets and CXCR3-positive cells in granuloma annulare. *J Dermatol*. 2019;46(9):808–811. doi: 10.1111/1346-8138.14981
11. Antofianzas J, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Estenaga A, Andrés-Ramos I, España Alonso A. Treatment of recalcitrant reactive granulomatous dermatitis: Granuloma annulare subtype with etanercept. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14081. doi: 10.1111/dth.14081

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи: концепция и дизайн исследования — Заславский Д.В., Соболев А.В.; сбор и обработка материала — Скрек С.В., Юновидова А.А.; написание текста — Зелянина М.И., Машука Д.М., Мора Г.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Denis V. Zaslavsky, Aleksey V. Sobolev; collection and processing of material — Sergey V. Skrek, Anastasiya A. Yunovidova; text writing — Maria I. Zelyanina, Dana M. Mashuka, Gabriella Mora.

Информация об авторах

***Заславский Денис Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Скрек Сергей Владиславович — к.м.н., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; eLibrary SPIN 3206-9242; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr

Габриелла Мора — врач-дерматовенеролог; e-mail: g.mora.b.b@gmail.com

Юновидова Анастасия Александровна — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

Зелянина Мария Ивановна — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; eLibrary SPIN 3201-9685; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail

Машука Дана Мамуновна — врач-дерматовенеролог; eLibrary SPIN 5887-2000; e-mail: dmashuka@mail.ru

Соболев Алексей Владимирович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; eLibrary SPIN 5448-4106; e-mail: sobolev757@rambler.ru

Information about the authors

***Denis V. Zaslavsky** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Sergey V. Skrek — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; eLibrary SPIN 3206-9242; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr

Gabriella Mora — Dermatovenerologist; e-mail: g.mora.b.b@gmail.com

Anastasiya A. Yunovidova — Graduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

Maria I. Zelyanina — Graduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; eLibrary SPIN 3201-9685; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail

Dana M. Mashuka — Dermatovenerologist; eLibrary SPIN 5887-2000; e-mail: dmashuka@mail.ru

Aleksey V. Sobolev — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; eLibrary SPIN 5448-4106; e-mail: sobolev757@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 13.09.2022

Принята к публикации: 04.09.2023

Опубликована онлайн: 20.09.2023

Submitted: 13.09.2022

Accepted: 04.09.2023

Published online: 20.09.2023



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2024 года

Подписку на журнал
можно оформить через агентства:

- ООО «Агентство «Книга-Сервис».
Подписной индекс — Е33098
- ООО «Урал-Пресс Округ».
Подписной индекс — 14074